

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Wulf  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

---

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg GmbH, Standort Marburg

Titel der Dissertation:

**Systematische Erfassung der Veränderung der QT-Zeit  
unter Hypothermie bei herzchirurgischen Eingriffen mit  
extrakorporaler Zirkulation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von:

Thomas Philipp Weber aus Arnsberg  
Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg am: 04.07.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Moosdorf

**Meinem Vater**  
**Hans-Friedel Weber**



# Inhaltsverzeichnis

---

1. Einleitung	1
1.1 Physiologie der Thermoregulation	1
1.2 Hypothermie bei Allgemeinanästhesie	3
1.3 Hypothermie bei Regionalanästhesie	5
1.4 thorakale Epiduralanästhesie (TEA)	5
1.5 therapeutische Hypothermie	6
1.6 Herzfunktion bei Hypothermie	7
1.7 Das QT-Intervall	8
1.7.1 Einfluss von Hypothermie	9
1.7.2 frequenzkorrigiertes QTc-Intervall	9
1.7.3 Torsade de Pointes (TdP) Tachykardien	10
1.7.4 Einfluss von Anästhetika	10
1.7.5 Einfluss des autonomen Nervensystems	12
1.7.6 Einfluss einer thorakalen Epiduralanästhesie	12
1.8 Folgen perioperativer Hypothermie	12
1.8.1 Blutverlust	13
1.8.2 Infektionen	14
1.8.3 Shivering	14
1.8.4 Abbau von Medikamenten	14
1.8.5 Nervensystem	15
1.8.6 Verweildauer und Behandlungskosten	15
1.9 Ziele der Studie	15
2. Patienten und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Fallzahlplanung	19
2.3 Einschlusskriterien	21
2.4 Ausschlusskriterien	21
2.5 Aufklärung und Dokumentation	22
2.6 Ablauf der Untersuchung	22
2.7 QT-Intervall Messung	23
2.8 Frequenzkorrektur	26
2.9 Datenauswertung	27
2.9.1 Datenaufbereitung	27
2.9.2 vorbereitende statistische Analysen	27
2.9.3 lineare Regressionsanalyse	30

2.9.4 Subgruppenanalysen	32
2.9.5 weiterführende Analysen	32
3. Ergebnisse	33
3.1 deskriptive Auswertung	33
3.2 Verteilung der Werte	34
3.3 Normalverteilung	36
3.4 Schiefe und Kurtosis	39
3.5 statistischer Zusammenhang	40
3.6 lineare Korrelation	42
3.7 Residuenanalyse	44
3.8 lineare Regressionsanalyse	47
3.9 Subgruppenanalysen	49
3.9.1 deskriptive Auswertung Subgruppen	49
3.9.2 lineare Regressionsanalyse Subgruppen	55
4. Diskussion	58
4.1 Hauptergebnisse	58
4.2 Subgruppenanalysen	60
4.2.1 Ergebnisse Subgruppe Operation	60
4.2.2 Ergebnisse Subgruppe Geschlecht	61
4.2.3 Ergebnisse Subgruppe TEA	63
4.3 Vergleich der Formeln zur Frequenzkorrektur	64
4.4 Vergleich mit pharmakologischen Studien	66
4.5 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien	67
4.5.1 EKG-Veränderungen	67
4.5.2 QTc-Intervall Verlängerung	68
4.5.3 long-QT-Syndrome (LQTS)	68
4.5.4 Einfluss QTc-Intervall verlängernder Medikamente	70
4.5.5 Einfluss von Herzglykosiden	71
4.5.6 Elektrolytveränderungen	71
4.6 methodische Limitationen	72
4.6.1 Patientenkollektiv	72
4.6.2 Anästhetika	73
4.6.3 Laryngoskopie und Intubation	74
4.6.4 QT-Intervall Messung	74
4.6.5 Messgenauigkeit	76
4.6.6 Formeln zur Frequenzkorrektur	77
4.6.7 thorakale Epiduralanästhesie (TEA)	78

4.7 Schlussfolgerung	78
4.8 klinische Konsequenzen	78
5. Zusammenfassung	80
5.1 Ziele der Studie	80
5.2 Hintergrund	80
5.3 Patienten und Methoden	81
5.4 Ergebnisse	82
6. Summary	83
7. Literaturverzeichnis	84
8. Abkürzungsverzeichnis	101
9. Tabellenverzeichnis	103
10. Abbildungsverzeichnis	105
11. Anhang	106
 AzCERT-Listen (via CredibleMeds®)	 152
 Patienteninformation	 157
 Einverständniserklärung	 160
 Anamnesebogen	 161
 Verzeichnis der akademischen Lehrer	 162
 Danksagung	 162





# 1. Einleitung

---

Die Hypothermie ist eine häufige postoperative Störung [Abelha et al. 2005]. Das Ausmaß der Hypothermie und die gesundheitlichen Folgen variieren stark mit Alter und Konstitution des Patienten, sowie Art und Dauer der Operation [Sessler 2008b, Plattner et al. 1997]. Die Folgen einer perioperativen Hypothermie reichen von Kältezittern und allgemeinem Unwohlsein [Macario et al. 2002] bis hin zu massiven Störungen wichtiger Körperfunktionen (siehe Kapitel 1.8: Folgen perioperativer Hypothermie). In mehreren Studien konnten die nachteiligen Effekte einer Hypothermie auf verschiedene Systeme des Organismus dargestellt werden (siehe Kapitel 1.9: Ziele der Studie). Eine bedeutende aber wenig beachtete Folge ist die Verlängerung der QT- bzw. QTc-Intervalle im EKG. Dies kann zu malignen Herzrhythmusstörungen in Form von Torsade de Pointes (TdP) Tachykardien und Kammerflimmern führen. Damit ist die Hypothermie bereits in Temperaturbereichen, in denen noch keine direkte myokardiale Suppression erfolgt, ein potentiell lebensbedrohlicher Risikofaktor (siehe Kapitel 1.7: Das QT-Intervall). Die zunehmende Bedeutung des Themas hat in den letzten Jahren zur Veröffentlichung verschiedener Leitlinien zum Management perioperativer Hypothermie geführt. Im Jahr 2008 publizierte das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien eine Leitlinie zum Management unbeabsichtigter intraoperativer Hypothermie [NICE 2008]. Das American College of Surgeons publizierte ein Jahr später eine Leitlinie zur Prävention perioperativer Hypothermie [ACoS 2009]. Im Jahr 2010 veröffentlichten sowohl das Joanna Briggs Institute in Australien [JBI 2010], als auch die American Society of PeriAnesthesia Nurses [ASPAN 2010] Leitlinien zum perioperativen Temperaturmanagement. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) hat zuletzt im April 2014 eine S3 Leitlinie zur Vermeidung perioperativer Hypothermie herausgegeben [AWMF 2014].

## 1.1 Physiologie der Thermoregulation

---

Im menschlichen Organismus existieren verschiedene Temperaturzonen. Bei gesunden Menschen liegt die Temperatur im Körperkern annähernd konstant bei 37°C. Die Temperatur der Körperschale liegt einige Grad darunter. Die Körperwärme entsteht in Ruhephasen vor allem durch die inneren Organe und das Gehirn, bei körperlicher Anstrengung vor allem durch die Muskelaktivität. Die normale Körpertemperatur wurde erstmalig 1866 von Wunderlich ermittelt. Wunderlich bestimmte damals die axilläre Körpertemperatur von 25000 Erwachsenen.

Eine orale Temperatur von 36.0°C bis 37.7°C (37.2°C am Morgen) konnte dabei als Normalwert ermittelt werden [Forstot 1995 / Wunderlich 1866]. Die meisten Autoren nutzen gerundete Werte und unterteilen die Hypothermie in drei Schweregrade. Die Grenze zur Hypothermie wird meistens bei 35°C angesetzt. Eine milde Hypothermie liegt zwischen 35°C und 32°C, eine moderate zwischen 32°C und 28°C vor. Bei Temperaturen unter 28°C spricht man von einer schweren Hypothermie.

Tab. 1.1: Einteilung der Hypothermie in verschiedenen Arbeiten

<b>Normothermie</b>	<b>mild</b>	<b>moderat</b>	<b>schwer</b>	<b>Autor</b>
36.5 - 37.3°C	≤ 36.5°C			AWMF 2014
36°C - 38°C	32.2°C - 35°C	28°C - 32.2°C	< 28°C	Diaz et al. 2010
36.5°C - 37.5°C	ø			Sessler 2008a
> 35°C	≤ 35°C			de Souza et al. 2007
> 35°C	32°C - 35°C	28°C - 32°C	< 28°C	Aslam et al. 2006
> 35°C	32°C - 35°C	29°C - 32°C	< 29°C	Lins et al. 2004
> 35°C	33°C - 35°C 32°C - 35°C 32.2°C - 35°C	ø	< 28°C < 27°C < 26.7°C	Mallet 2002
> 35°C	≤ 35°C			Mattu et al. 2002
> 35°C	32°C - 35°C	28 - 32°C	< 28°C	Vassal et al. 2001

ø = kein Wert angegeben

Die Thermoregulation findet auf mehreren Ebenen statt. Am Anfang stehen Thermorezeptoren in Form von speziellen thermosensitiven Zellen für Kälte- und Wärmeempfinden. Die Rezeptoren werden erregt, wenn sich die Temperatur von einem Schwellenwert entfernt. Die Reizweiterleitung der Kälterezeptoren geschieht über A-delta Fasern, die der Wärmerezeptoren über C-Fasern. Die zentrale Regulation der Körperkerntemperatur geschieht im Hypothalamus. Der Hypothalamus integriert die Afferenzen der Thermozeption und vergleicht diese mit einem Sollwert. Bei einer Über- oder Unterschreitung werden entsprechende Gegenregulationsmechanismen aktiviert, um die Körpertemperatur anzupassen. Der Sollwert ist dabei keine feste Größe mit einem definierten morphologischen Korrelat. Das gesamte System der Thermoregulation kann als eine Art funktioneller Sollwert verstanden werden. In diesem System entsteht durch geschlossene Wirkungsketten und negative Rückkopplungen eine dynamische Steuerung der Körpertemperatur [Persson 2010].

Bei Abweichungen vom Sollwert induziert der Hypothalamus eine Reihe von physiologischen Gegenregulationsmechanismen. So führen eine Verstärkung des subkutanen Blutflusses durch Vasodilatation und die Steigerung der Schweißdrüsensekretion zu einer verbesserten Wärmeabgabe. Vasokonstriktion, Steigerung des Skelettmuskeltonus, Zittern und eine Erhöhung der metabolischen Aktivität führen zu einer Wärmeerhaltung. Diese Gegenregulationsmechanismen sind so effektiv, dass bei einer Außentemperatur von 12.8°C bis 54.4°C die Kerntemperatur einer unbedeckten Person bei trockener Luft nur im Bereich von 36.1°C bis 37.8°C schwankt. Normalerweise werden regulierende Impulse bei Abweichungen von mehr als  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  von 37°C generiert, geringere Abweichungen bewirken keine Gegenregulationsmechanismen. Dieser Bereich wird Indifferenzbereich genannt [Diaz et al. 2010].

## **1.2 Hypothermie bei Allgemeinanästhesie**

---

Fast alle Anästhetika begünstigen den Wärmeverlust. Volatile Anästhetika, Propofol und Opioide haben eine direkte vasodilatatorische Wirkung. Durch die Intensivierung des subkutanen Blutflusses entsteht eine verstärkte Wärmeabgabe. Die meisten Anästhetika bewirken einen leichten Anstieg des Grenzwertes für Schwitzen und einen Abfall der Grenzwerte für Vasokonstriktion und Shivering. Damit kommt es zu einer Erweiterung des Indifferenzbereichs [Diaz et al. 2010]. Darüber hinaus beeinträchtigen Opioide dosisabhängig auch direkt die hypothalamische Thermoregulation durch ihre sympathikolytische Wirkung. Ausnahmen stellen Midazolam und Ketamin dar. Kurz et al. [1995] konnten zeigen, dass sehr hohe Midazolam Konzentration nötig sind um einen Effekt auf die Thermoregulation nachweisen zu können. Die beobachteten Effekte sind deutlich milder als bei anderen Anästhetika. Die nötige Plasmakonzentration (0.3 µg/ml) wird nur bei Langzeitsedierung erreicht und tritt in der Regel nicht bei einer Allgemeinanästhesie auf. Ikeda et al. [2001] konnten zeigen, dass sich die thermoregulatorischen Effekte von Ketamin sehr von anderen Substanzen unterscheiden. Ketamin führt zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dadurch wird die Umverteilungshypothermie zwischen Kern und Peripherie nach Narkoseeinleitung gemindert. Daher ist der Temperaturabfall nach Narkoseeinleitung mit Ketamin deutlich geringer ist als beispielsweise unter Propofol ( $0.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$  vs.  $1.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$ ). Der Wärmeverlust erfolgt über die vier Mechanismen Konvektion, Konduktion, Wärmestrahlung und Verdunstung. Normalerweise werden ca. 60% der Körperwärme über Wärmestrahlung, 20% über Verdunstung, 15% über Konvektion und 5% über Konduktion abgegeben [Huppelsberg et al. 2005].

Intraoperativ erfolgen ca. 60% der Wärmeabgabe über Wärmestrahlung, 25% über Konvektion, 10% über Verdunstung und 5% über Konduktion. Damit ist die Wärmestrahlung am bedeutendsten. Wärmestrahlung ist eine langwellige Infrarotstrahlung, die von jedem Körper ausgesendet wird. Das Ausmaß des Wärmeverlustes hängt von der Temperaturdifferenz zwischen Patient und Umgebung sowie den Oberflächeneigenschaften ab. Eine höhere Raumtemperatur trägt maßgeblich zur Verminderung des Wärmeverlustes bei. Die Oberflächeneigenschaften sind hingegen materialspezifisch und damit kaum zu beeinflussen. Beim Wärmeverlust durch Konvektion wird dem Körper des Patienten durch einen konstanten Strom kalter Luft allmählich Wärme entzogen. Dies wird durch die Klimaanlage im OP und die Anästhetika-induzierte Vasodilatation begünstigt. Zur Verdunstung wird Energie benötigt, die dem Körper in Form von Wärme entzogen wird. Zur Verdunstung kommt es aus dem Operationsgebiet, durch die Beatmung mit trockenem Atemgas und nach Auftragen von Desinfektionslösung auf der Haut. Konduktion beschreibt einen direkten Wärmetransport zwischen Patientenkörper und Kontaktflächen. Dies trägt in der Regel am wenigsten zum intraoperativen Wärmeverlust bei, da die Größe der Kontaktfläche entscheidend ist. Der Patient hat normalerweise nur mit einem geringen Teil seiner Körperoberfläche Kontakt zum OP-Tisch, der dazu meistens aus gut isolierenden Materialien besteht [Sessler 2008b].

Der Temperaturabfall nach Narkoseeinleitung lässt sich in drei Phasen unterteilen. Zu Beginn ist die Körperkerntemperatur durchschnittlich 2°C bis 4°C höher als die periphere Temperatur. In der ersten Phase kommt es innerhalb von 30 Minuten nach Narkoseeinleitung zu einer Umverteilung der Körperwärme vom Kern zur Peripherie. Die Folge ist ein starker Abfall der Kerntemperatur und ein Temperaturangleich zwischen Körperkern und Körperschale. Die Ursache ist ein entsprechender Wärmefluss, der durch subkutane Vasodilatation und veränderte Grenzwerte für Gegenregulationsmechanismen im Hypothalamus begünstigt wird. Dieser initiale Temperaturabfall ist ein Durchmischungseffekt und entsteht nicht durch einen Nettoverlust von Wärmeenergie. In der zweiten Phase, nach ca. einer Stunde, wird der Temperaturabfall zunehmend flacher und annähernd linear. In dieser Phase übersteigt der Wärmeverlust an der Körperoberfläche noch die Wärmeproduktion im Körperkern. Der Wärmeverlust wird aber zunehmend durch Gegenregulationsmechanismen kompensiert. In der dritten Phase stellt sich nach drei bis fünf Stunden allmählich ein Gleichgewicht ein. Der Wärmeverlust wird durch eine sympathisch vermittelte Vasokonstriktion soweit eingedämmt, dass er sich der Wärmeproduktion angleicht und ein Plateau erreicht wird [Diaz et al. 2010].

## **1.3 Hypothermie bei Regionalanästhesie**

---

Eine Regionalanästhesie führt zu ähnlichen Beeinträchtigungen der zentralen Thermoregulation wie eine Allgemeinanästhesie. Bedeutend ist dies vor allem bei Spinal- oder Epiduralanästhesien. Die Blockade afferenter Temperaturreize größerer Körperareale führt zu einer Beeinträchtigung der Thermoregulation im Hypothalamus [Diaz et al. 2010]. Eine neuroaxiale Anästhesie beeinträchtigt darüber hinaus auch direkt Vasokonstriktion und Shivering in den blockierten Regionen. Anästhetika und hohes Alter verstärken diese Effekte. Die Beeinträchtigungen sind nicht so stark wie unter Allgemeinanästhesie aber gleichartig. Das Ausmaß der Beeinträchtigung scheint proportional zur Anzahl der blockierten Rückenmarksegmente zu sein. Unter neuroaxialer Anästhesie kommt es beim Patienten zu einem Anstieg der Hauttemperatur mit gleichzeitigem Abfall der Kerntemperatur. Unter normalen Bedingungen überwiegt der afferente Input der Kälterezeptoren den der Wärmerezeptoren. Unter neuroaxialer Anästhesie fehlt jedoch die Dominanz der Kälterezeptoren. Dies führt, trotz gleichzeitigem Abfall der Kerntemperatur, zu einem subjektiven Wärmeempfinden beim Patienten. Eine Hypothermie unter neuroaxialer Anästhesie bleibt daher vom Patienten unbemerkt. Darüber hinaus ist es unüblich bei Regionalanästhesien die Kerntemperatur zu messen, sodass diese Patienten leicht unbemerkt hypotherm werden können [Torossian et al. 2007]. Durch eine Kombination von neuroaxialer Anästhesie und Allgemeinanästhesie werden die thermoregulatorischen Beeinträchtigungen noch weiter verstärkt [Sessler 2008a].

## **1.4 thorakale Epiduralanästhesie (TEA)**

---

Eine Epiduralanästhesie wird bei großen thorakalen und abdominellen Operationen zur intra- und postoperativen Schmerztherapie eingesetzt. Dabei besteht bei herzchirurgischen Operationen vor allem das Risiko eines epiduralen Hämatoms durch die notwendige Vollheparinisierung bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Eine dauerhafte Schädigung der Nervenwurzeln, epidurale Abszesse sowie allergische Reaktionen sind weitere mögliche Komplikationen. Eine TEA bewirkt, neben der Analgesie, eine thorakale Sympathikolyse. Dies reduziert den Sauerstoffbedarf des Myokards und verbessert die Sauerstoffversorgung. Einige Autoren beschreiben eine Verbesserung der Prognose durch eine TEA [Stenger et al. 2013]. Landoni et al. [2015] untersuchten in einer Metaanalyse insgesamt 88820 TEA bei herzchirurgischen Operationen hinsichtlich Risiko und Nutzen. Es konnte gezeigt werden, dass eine TEA zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt (NNT = 70).

Es traten 25 epidurale Hämatomen auf. Svircevic et al. konnten hingegen in einer prospektiven Untersuchung an 654 Patienten [2011] sowie einer Metaanalyse, die 3047 Patienten umfasst [2013], keine signifikante Reduktion der Mortalität bei herzchirurgischen Operationen durch eine TEA feststellen. Zhang et al. [2015] konnten in einer Metaanalyse, die 3062 herzchirurgische Patienten umfasst, ebenfalls keine signifikante Reduktion der Mortalität nachweisen. Eine Reduktion der Mortalität durch eine TEA ist bei herzchirurgischen Operationen nicht sicher nachweisbar. Gleichzeitig besteht ein geringes, wenn gleich für den Patienten bedeutendes, Risiko eines epiduralen Hämatoms. Nach sorgfältiger Risiko-Nutzen Abwägung führen wir daher in unserer Abteilung inzwischen keine TEA bei herzchirurgischen Operationen mehr durch.

## **1.5 therapeutische Hypothermie**

---

Herzchirurgische Operationen mit Einsatz einer HLM sind für die Funktionsfähigkeit und Vitalität des Herzmuskels nicht unproblematisch. Schädigungen des Myokards entstehen vor allem durch Hypoxie oder Ischämie des Gewebes. Eine Myokardhypoxie entsteht durch eine unzureichende Oxygenierung des Koronarblutes. Eine Myokardischämie entsteht durch eine unzureichende Koronarperfusion. Grundsätzlich wird die Produktion energiereicher Phosphate durch den Sauerstoffmangel beeinträchtigt. Die Myokardischämie scheint allerdings schädlicher zu sein, da es neben einer insuffizienten Sauerstoffversorgung auch zu einem verminderten Abtransport schädlicher Stoffwechselprodukte kommt. Um Schädigungen des Myokards zu minimieren sind kardioprotektive Maßnahmen nötig. Sie zielen darauf ab, die Produktion energiereicher Phosphate aufrecht zu erhalten und deren Abbau zu minimieren. Dazu gehören die Hypothermie und die Kardioplegie. Hypothermie reduziert die Stoffwechselaktivität im Myokard, dadurch wird der Abbau energiereicher Phosphate reduziert und die Ischämietoleranz erhöht. Kardioplegie beschreibt eine schlaffe Lähmung des Herzmuskels, die durch Infusion eine entsprechende Lösung in die Koronarien hervorgerufen wird. Durch die sofortige Unterbrechung aller mechanischen und elektrophysiologischen Vorgänge wird der Energieverbrauch unmittelbar auf ein Minimum reduziert [Larsen 2012].

## 1.6 Herzfunktion bei Hypothermie

---

Milde Hypothermie bewirkt bei wachen Patienten eine Aktivierung des Sympathikus mit Tachykardie und peripherer Vasokonstriktion. Die Folgen sind ein leichter Blutdruckanstieg und die Steigerung des Herz-Minuten-Volumens (HMV). Unter moderater Hypothermie kommt es durch Beeinträchtigung der spontanen Erregung der Schrittmacherzellen im Herz zu einer Bradykardie. Dies führt zu einem sinkenden HMV. Im weiteren Verlauf steigt der systemische Gefäßwiderstand weiter an und es kommt zu einer zunehmenden Hämokonzentration mit steigender Blutviskosität. Bei schwerer Hypothermie sinkt die Herzfrequenz auf 30 bis 40 Schläge pro Minute (bpm) ab. Der systemische Gefäßwiderstand und das HMV nehmen durch einen sinkenden Katecholaminspiegel ab. Bei Temperaturen unter 24°C besteht ein hohes Asystolierisiko [Mallet 2002]. Frank et al. [1993] untersuchten in einer Studie mit 100 gefäßchirurgischen Patienten den Zusammenhang zwischen Hypothermie und Myokardischämie. Hypotherme Patienten hatten dabei wesentlich häufiger Zeichen einer Myokardischämie im EKG und eine höhere Inzidenz von Angina pectoris als normotherme Patienten. In einer späteren Studie an 300 nicht-herzchirurgischen Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko konnten Frank et al. [1997b] diese Ergebnisse bestätigen. Bei hypothermen Patienten kam es häufiger zu krankhaften kardialen Ereignissen als bei normothermen Patienten. Elmore et al. [1998] untersuchten in einer Studie mit 100 Gefäßpatienten gezielt den Einfluss von Hypothermie auf die kardiale Pumpfunktion. Postoperativ hypotherme Patienten hatten dabei eine schlechtere ventrikuläre Pumpfunktion als normotherme Patienten, zudem traten vermehrt Arrhythmien und ST-Strecken Veränderungen auf.

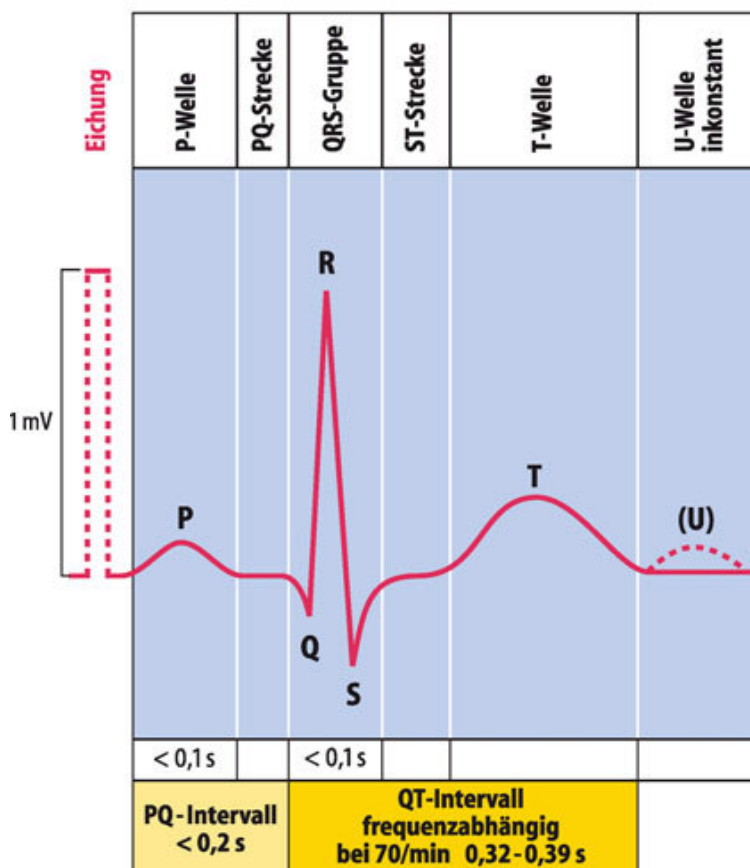
EKG Veränderungen entstehen unter Hypothermie durch eine Verlangsamung der Erregungsausbreitung im Myokard und eine abnormen Repolarisation. Die schnelle Depolarisation zu Beginn des Aktionspotentials wird durch eine verzögerte und reduzierte Aktivierung der zelleinwärtsgerichteten Natriumkanäle beeinträchtigt. Die anschließende Plateauphase wird durch eine verzögerte Inaktivierung der zelleinwärtsgerichteten L-Typ-Kalziumkanäle verlängert. Die Repolarisationsphase wird durch die verzögerten Aktivierung der auswärtgerichteten Kalium-Gleichrichterkanäle verlängert. Die Folge ist eine Verlängerung der De- und Repolarisationsdauer. Im EKG zeigen sich eine Reihe charakteristischer Veränderungen. Zu den morphologischen Veränderungen im EKG zählen Zitterartefakte, J-Wellen (auch Osborn-Wellen oder Camel-Hump-Sign genannt), ST-Strecken Veränderungen sowie Inversionen der T-Wellen.

Darüber hinaus kommt es zu Verlängerungen der PR-, QT- bzw. QTc-Intervalle und zu einer Verbreiterung der QRS-Komplexe. Es kann zu AV-Blockaden und Blockaden der intraventrikulären Erregungsleitung kommen. Zu den Veränderungen des Herzrhythmus zählen Sinusbradykardien, ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und Asystolie. Das Ausmaß der QT- bzw. QTc-Intervall Verlängerung und der J-Wellen ist abhängig vom Schweregrad der Hypothermie [Aslam et al. 2006 / Mattu et al. 2002 / Vassallo et al. 1999].

## 1.7 Das QT-Intervall

Das QT-Intervall ist ein Maß für die Dauer der ventrikulären De- und Repolarisation und entspricht damit dem Aktionspotential und der Refraktärzeit. Die Länge des QT-Intervalls hängt von der Herzfrequenz ab. Bei Messungen im Oberflächen-EKG besteht das QT-Intervall aus zwei Teilen. Zum einen aus dem QRS-Komplex, der die Depolarisation in His-Bündeln, Tawara-Schenkeln, Purkinje-Fasern und Ventrikelmuskulatur widerspiegelt. Zum anderen aus dem JT-Intervall, welches die ventrikuläre Repolarisation umfasst.

Abb. 1.1: normales EKG [Piper 2010]





### **1.7.1 Einfluss von Hypothermie**

Kim et al. [2014], Lebedz et al. [2012] und Storm et al. [2011] haben in prospektiven Untersuchungen gezeigt, dass therapeutische Hypothermie nach Reanimation eine QTc-Intervall Verlängerung hervorruft. Ebenso konnten Khan et al. [2010] in vier Fallberichten einen Zusammenhang zwischen therapeutischer Hypothermie und QTc-Intervall Verlängerung feststellen. Horan et al. [2007] untersuchten die Veränderungen der QTc-Intervalle während milder Hypothermie und Wiedererwärmung bei 27 Neugeborenen. Diese wurden wegen schwerer respiratorischer Insuffizienz mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt. Auch hier konnte eine statistisch signifikante Verlängerung der QTc-Intervalle nachgewiesen werden. Durakovic et al. [2001] untersuchten den Einfluss von Hypothermie auf das EKG bei 20 Patienten, die wegen Unterkühlung stationär behandelt wurden. Alle Patienten hatten statistisch signifikante QT- und QTc-Intervall Verlängerungen. In einer ähnlichen Studie untersuchten de Souza et al. [2007] den Einfluss von Hypothermie auf das EKG bei 59 Patienten, die wegen akzidentieller Hypothermie stationär behandelt wurden. Es konnte bei 43 Patienten eine Verlängerung der QTc-Intervalle festgestellt werden. Lins et al. [2004] berichteten über einen 44-jährigen Obdachlosen, der mit einer Kerntemperatur von 33°C in eine Notaufnahme gebracht wurde. Dabei zeigten sich ebenfalls verlängerte QT- und QTc-Intervalle. Van der Linde et al. [2008] zeigten in einer tierexperimentellen Studie an 16 Hunden, dass Hypothermie zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führt.

### **1.7.2 frequenzkorrigiertes QTc-Intervall**

Durch Hypothermie wird die De- und Repolarisationsdauer verlängert. Dies stellt sich im EKG als eine Verlängerung des QT-Intervalls dar [Bednar et al. 2001]. Die Länge des QT-Intervalls hängt aber auch von der Herzfrequenz ab. Je höher die Herzfrequenz wird, umso kürzer wird das QT-Intervall. Um die Länge des QT-Intervalls unabhängig von der Herzfrequenz betrachten zu können, muss eine rechnerische Frequenzkorrektur durchgeführt werden. So kann der Einfluss der Hypothermie auf das QT-Intervall ungestört betrachtet werden. Das frequenzkorrigierte QT-Intervall wird als QTc-Intervall bezeichnet (c = corrected). Dazu gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Formeln. Wir haben die weit verbreiteten Formeln nach Bazett, Fridericia und Framingham verwendet (siehe Kapitel 2.8: Frequenzkorrektur).

### 1.7.3 Torsade de Pointes (TdP) Tachykardien

Eine Verlängerung des QTc-Intervalls entsteht unter Hypothermie durch die Verlängerung der De- und Repolarisationsdauer. Die Verlängerung der ventrikulären Repolarisationsdauer ist dabei prädisponierend für TdP-Tachykardien. TdP-Tachykardien haben eine charakteristische EKG-Morphologie. Die Spitzen der QRS-Komplexe wechseln in hoher Frequenz die Polarität. Es kommt zu einer schraubenförmigen Bewegung von spitzen R- und S-Zacken um die isoelektrische Linie. Die Herzfrequenz liegt durchschnittlich bei 200bpm bis 300bpm und kann in Einzelfällen bis zu 400bpm betragen. Eine TdP-Tachykardie kann nach wenigen Sekunden oder Minuten spontan enden. Sie kann sich aber auch zu einem Kammerflimmern weiterentwickeln. Aus diesen Gründen ist eine TdP-Tachykardie eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung [Gertsch 2004]. Nishiyama et al. [2012], Matsuhashi et al. [2010] und Huang et al. [2006] konnten in mehreren Fallberichten zeigen, dass eine therapeutische Hypothermie nach Herzstillstand zu einer QTc-Intervall Verlängerung und im weiteren Verlauf zu TdP-Tachykardien führen kann. Mandyam et al. [2013] konnten in einer Untersuchung von 14538 Patienten zeigen, dass ein verlängertes QTc-Intervall mit einem zweifach erhöhten Risiko für Kammerflimmern einhergeht.

Abb. 1.2: Torsade de Pointes Tachykardie [Matsuhashi et al. 2010]



### 1.7.4 Einfluss von Anästhetika

Wir haben uns näher mit dem Einfluss von Anästhetika auf das QT- bzw. QTc-Intervall beschäftigt. In einer Literaturrecherche haben wir dazu insgesamt 21 Studien untersucht. Neun Studien haben sich mit dem Einfluss von Propofol auf das QT- bzw. QTc-Intervall beschäftigt. In zwei Studien konnte eine QTc-Intervall Verlängerung durch Propofol beobachtet werden [Saarnivaara et al. 1993 und 1990]. Drei Studien zeigten eine QT- bzw. QTc-Intervall Verkürzung [Tanskanen et al. 2002 / Paventi et al. 2001 / Kleinsasser et al. 2000]. Vier Studien konnten keine Veränderungen unter Propofol nachweisen [Erdil et al. 2009 / Kleinsasser et al. 2001 / Kuenszberg et al. 2000 / Michaloudis et al. 1996]. Drei Studien haben sich mit dem Einfluss von Thiopental auf das QTc-Intervall beschäftigt. In zwei Studien konnte eine QTc-Intervall Verlängerung festgestellt werden [Tanskanen et al. 2002 / Korpinen et al. 1995].

Eine Studie zeigte keine QTc-Intervall Veränderungen durch Thiopental [Saarnivaara et al. 1993]. Wir haben lediglich eine Studie zum Einfluss von Etomidat auf das QT-Intervall gefunden. Hier wurde gezeigt, dass Etomidat zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen kann [Erdil et al. 2009]. Drei Studien haben sich mit dem Einfluss von Midazolam auf das QTc-Intervall befasst. In zwei Studien konnte keine QTc-Intervall Verlängerung festgestellt werden [Michaloudis et al. 1996 und 1995]. Eine Studie zeigte eine Verlängerung bei präoperativ normalen QTc-Intervallen und eine Verkürzung bei präoperativ verlängerten QTc-Intervallen [Saarnivaara et al. 1990]. In zwei Studien wurde der Einfluss von Atropin auf das QTc-Intervall untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Atropin eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorruft [Annala et al. 1993 / Saarnivaara et al. 1988]. Drei Studien haben sich mit dem Einfluss von Opiaten auf das QTc-Intervall befasst [Raffa et al. 2012 / Cafiero et al. 2011 / Kweon et al. 2008]. In keiner Studie konnte eine Verlängerung der QTc-Intervalle durch Opiate, die in der Anästhesie benutzt werden, festgestellt werden. Allerdings konnten Raffa et al. [2012] eine QTc-Intervall Verlängerung durch Oxycodon, Methadon und Levacetylmethadol feststellen. Neun Studien haben sich mit dem Einfluss volatiler Anästhetika auf das QT- bzw. QTc-Intervall befasst. In sechs Studien konnte eine Verlängerung der QTc-Intervalle durch Sevofluran nachgewiesen werden [Lee JH et al. 2014 / Whyte et al. 2007 / Paventi et al. 2001 / Kleinsasser et al. 2001 und 2000 / Kuenszberg et al. 2000]. Eine Studie konnte keinen Effekt von Sevofluran auf das QTc-Intervall zeigen [Aypar et al. 2007]. Drei Studien konnten eine QTc-Intervall verlängernde Wirkung von Halothan aufzeigen [Michaloudis et al. 1998 / Gallagher 1992 / Lindgren 1981]. Wir haben drei Studien gefunden, die eine QTc-Intervall verlängernde Wirkung von Desfluran [Aypar et al. 2007], Isofluran [Michaloudis et al. 1998] und Enfluran [Lindgren 1981] zeigen konnten (Anm.: in Deutschland werden, wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils und der guten Steuerbarkeit, nur Iso-, Des und Sevofluran verwendet). In drei Studien konnte ein QTc-Intervall verlängernder Effekt von Succinylcholin nachgewiesen werden [Michaloudis et al. 1996 / Korpinen et al. 1995 / Saarnivaara et al. 1993]. Drei Studien befassten sich mit dem Einfluss nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien auf das QTc-Intervall. Es wurden d-Tubocurarin, Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium, Atracurium und Rocuronium sowie der Enkapsulator Sugammadex, der die Wirkung von Rocuronium und teilweise von Vecuronium aufhebt, untersucht. Hierbei konnte keine QTc-Intervall Verlängerung gefunden werden [Öztürk et al. 2015 / de Kam et al. 2012 und 2010 / Saarnivaara et al. 1988]. In fünf Studien konnte eine QTc-Intervall Verlängerung durch Laryngoskopie bzw. Intubation nachgewiesen werden [Öztürk et al. 2015 / Kweon et al. 2008 / Michaloudis et al. 1996 und 1995 / Korpinen et al. 1995].

### **1.7.5 Einfluss des autonomen Nervensystems**

Magnano et al. [2002] konnten in einer Untersuchung an 25 gesunden Probanden zeigen, dass das autonome Nervensystem einen direkten Einfluss auf das ventrikuläre Myokard hat. Ein gesteigerter Sympathikotonus führt zu einer Verlängerung der QT-Intervalle, die von der Herzfrequenz unabhängig ist. Schuit et al. [1998] konnten zeigen, dass körperliches Training zu einer signifikanten QTc-Intervall Verkürzung und zu einer Reduktion der Herzfrequenz führt. Die Ursache könnte in einer gesteigerten Aktivität des parasympathischen Nervensystems liegen.

### **1.7.6 Einfluss einer thorakalen Epiduralanästhesie**

Eine thorakale Epiduralanästhesie bewirkt eine Sympathikolyse im Bereich der blockierten Rückenmarksegmente. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine TEA zu Veränderungen des QTc-Intervalls führen kann [Owczuk et al. 2009 / Simeonova 2004 / Magnano et al. 2002]. In unserer Studie erhielte 12 Patienten zur intra- und postoperativen Schmerztherapie eine TEA.

## **1.8 Folgen perioperativer Hypothermie**

---

Die Folgen einer perioperativen Hypothermie sind abhängig vom Grad der Hypothermie und dem Gesundheitszustand des Patienten. Neben einer Verlängerung der QT- bzw. QTc-Intervalle sind weitere Folgen: Shivering, erhöhter Sauerstoffverbrauch, Herzrhythmusstörungen, Myokardischämien, erhöhter totaler peripherer Gefäßwiderstand, Durchblutungsstörungen, Dysfunktion der Thrombozyten mit Gerinnungsstörungen, verstärkter postoperativer Proteinabbau, mentale Beeinträchtigungen, Störungen des Nervensystems, eingeschränkte Nierenfunktion, beeinträchtigter Medikamentenabbau, schlechte Wundheilung, höheres Infektionsrisiko und höhere Kosten. Intraoperative Hypothermie ist damit eine bedeutende Ursache für eine erhöhte perioperative Morbidität [Diaz et al. 2010]. Trotzdem sind viele Patienten nach einer Allgemeinanästhesie hypotherm. Torossian et al. [2007] untersuchten dazu das Temperaturmanagement in verschiedenen europäischen Krankenhäusern. Es wurde die Anzahl der Operationen, die Art der Narkosen, Art und Ort der Temperaturmessung und die Methoden zur Wärmung ermittelt. Bei 19.4% der Operationen wurde die Körpertemperatur gemessen, bei 38.5% wurden die Patienten gewärmt. Bei einer Allgemeinanästhesie erfolgte eine Temperaturmessung bei 25%, bei Regionalanästhesie bei 6% der Operationen. Unter Allgemeinanästhesie war die nasopharyngeale Temperaturmessung am gebräuchlichsten. Bei Regionalanästhesie die tympanale Messung.

43% der Patienten mit Allgemeinanästhesie wurden aktiv gewärmt aber nur 28% der Patienten mit Regionalanästhesie. Zur aktiven Wärmung wurden am häufigsten Warmluftgebläse verwendet. Damit konnte gezeigt werden, dass es europaweit große Defizite in diesem Bereich gibt. Daher haben wir das Temperaturmanagement in unserer Abteilung grundlegend überarbeitet. Messung der Körpertemperatur und aktive Wärmung wurden standardmäßig implementiert.

### **1.8.1 Blutverlust**

Unter Laborbedingungen konnte festgestellt werden, dass Hypothermie zu einer verstärkten Thrombozytenaktivierung führt, gleichzeitig nimmt aber die Zahl funktionsfähiger Thrombozyten ab. Damit erhöht sich das Risiko thrombembolischer Ereignisse, bei gleichzeitig erhöhter Blutungsneigung [van Poucke et al. 2014 / Straub et al. 2007]. Dies konnte in klinischen Untersuchungen bestätigt werden. Es wurden fulminante venöse Thrombembolien [Stahl et al. 2015] und Thrombozytopenien mit Verlängerung der Prothrombinzeit [Elmore et al. 1998] unter Hypothermie beschrieben. In weiteren klinischen Arbeiten konnte ein erhöhter Blutverlust, mit entsprechend erhöhtem Transfusionsbedarf, unter Hypothermie nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte auch deutlich gemacht werden, dass das Aufrechterhalten einer Normothermie Blutverlust und Transfusionsbedarf positiv beeinflusst. Der Zusammenhang von Hypothermie, Blutverlust und Transfusionsbedarf konnte für viele operative Bereiche herausgearbeitet werden. Es existieren Studien zu großen abdominalen [Wong et al. 2007 / Bock et al. 1998] und herzchirurgischen Eingriffen [Lee BR et al. 2014 / Hofer et al. 2005]. Ebenso gibt es entsprechende Daten für orthopädische [Winkler et al. 2000 / Schmied et al. 1996] und gynäkologische Eingriffe [Persson et al. 2001]. Bluttransfusionen stellen einen Risikofaktor dar. Hajjar et al. [2010] konnten zeigen, dass die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, im Rahmen von Herzoperationen, ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen und Tod der Patienten ist. Weber et al. [2005] konnten zeigen, dass die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate bei Hüftoperationen zu vermehrten postoperativen Komplikationen führt. Die Verweildauer der Patienten verlängert sich und es kommt vermehrt zu Wundheilungsstörungen. Die Begünstigung des Blutverlustes durch Hypothermie hat dazu geführt, dass in aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung massiver Blutungen bei Traumata und Operationen die Normalisierung und Aufrechterhaltung einer normalen Körpertemperatur explizit empfohlen wird [Spahn et al. 2013 / Paluszkiwicz 2011].

### **1.8.2 Infektionen**

Kurz et al. [1996] konnten zeigen, dass intraoperative Hypothermie zu Wundheilungsstörungen führt. Es kommt vermehrt zu postoperativen Wundinfektionen und einer längeren Verweildauer im Krankenhaus. Mongardon et al. [2011] konnten eine grundsätzlich erhöhte Inzidenz infektiöser Erkrankungen unter therapeutischer Hypothermie nach Herzstillstand nachweisen. Dies konnte in einer Metaanalyse von 23 Studien zu therapeutischer Hypothermie von Geurts et al. [2014] bestätigt werden. Die Autoren konnten ein erhöhtes Risiko von Pneumonien und Sepsis in dieser Patientengruppe herausarbeiten. Die Ursache für die erhöhte Infektanfälligkeit liegt vermutlich in einer Beeinträchtigung des Immunsystems auf zellulärer Ebene. Straub et al. [2007] und Beilin et al. [1998] konnten nachweisen, dass Hypothermie proinflammatorische Effekte verstärkt und die Lymphozytenfunktion beeinträchtigt.

### **1.8.3 Shivering**

Shivering führt durch die gesteigerte Muskelaktivität zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Es kommt zu einer gesteigerten Katecholaminfreisetzung mit Blutdruckanstieg und Tachykardie. Dies führt zu einer mechanischen Reizung im Wundgebiet mit Sauerstoffmangel und Minderperfusion. Dadurch werden Wundheilungsstörungen begünstigt. Darüber hinaus entsteht eine Schmerzsteigerung, die wiederum ein Triggerfaktor für Shivering ist [Diaz et al. 2010].

### **1.8.4 Abbau von Medikamenten**

In mehreren Metaanalysen konnte festgestellt werden, dass unter Hypothermie die Cytochrom P450-abhängige Metabolisation von Medikamenten deutlich reduziert ist. Die Folge ist eine Akkumulation der Wirkstoffe im Plasma. Dies führt zu einer deutlichen Reduktion der therapeutischen Breite [Anderson et al. 2015 / van den Broek 2010 / Tortorici et al. 2007]. Dies scheint auch für Anästhetika zu gelten. So konnte ein beeinträchtigter Abbau des Benzodiazepins Midazolam unter Hypothermie nachgewiesen werden [Hostler et al. 2010]. Leslie et al. [1995] und Heier et al. [1991] konnten eine verlängerte Wirkdauer der Muskelrelaxantien Atracurium und Vecuronium unter Hypothermie feststellen. In einer anderen Untersuchung von Leslie et al. [1994] konnte eine Abnahme des hepatischen Blutflusses unter Hypothermie gefunden werden. Dies führt zu einer deutlich erhöhten Blutkonzentration des Hypnotikums Propofol. Die Blutkonzentration ist unter Hypothermie durchschnittlich 28% höher als bei Normothermie.

### **1.8.5 Nervensystem**

Frank et al. [1997a] untersuchten die adrenergen, respiratorischen und kardiovaskulären Effekte von Hypothermie. Dabei konnte eine massive Zunahme der NoradrenalinKonzentration mit sinkender Temperatur festgestellt werden. Das Noradrenalin vermittelt eine periphere Vasokonstriktion und führt zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck. Damit konnte nachgewiesen werden, dass Hypothermie zu einer Aktivierung des peripheren sympathischen Nervensystems führt. Mills et al. [1997] konnten zeigen, dass die Zwerchfellfunktion nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation unter milder Hypothermie beeinträchtigt ist.

### **1.8.6 Verweildauer und Behandlungskosten**

Guest et al. [2004] konnten nachweisen, dass Hypothermie zu vermehrten Komplikationen im Rahmen von Operationen führt. Dies führt zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus und höheren Behandlungskosten [Galas et al. 2013 / Mongardon et al. 2011 / Bock et al. 1998 / Kurz 1996].

## **1.9 Ziele der Studie**

---

In der vorliegenden Studie untersuchen wir den Einfluss einer milden intraoperativen Hypothermie auf das QTc-Intervall unter kontrollierten Bedingungen. Das Ziel ist es nachzuweisen, dass eine milde intraoperative Hypothermie zu einer statistisch signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führt. Unsere Hypothese lautet: Ein Absinken der Körpertemperatur, durch unterlassen einer aktiven intraoperativen Wärmung, führt zu einer statistisch signifikanten QTc-Intervall Verlängerung. Die entsprechende Gegenhypothese lautet: Ein Absinken der Körpertemperatur, durch unterlassen einer aktiven intraoperativen Wärmung, hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das QTc-Intervall. Dazu haben wir die QT-Intervalle systematisch im Oberflächen-EKG erfasst und frequenzkorrigiert mit der Körperkerntemperatur korreliert.

Der Hintergrund unserer Studie ist die Assoziation zwischen Hypothermie und einer statistisch signifikanten QTc-Intervall Verlängerung, die mehrfach nachgewiesen werden konnte. Bei diesen Arbeiten handelt es sich allerdings vorwiegend um Fallberichte [Pelechas et al. 2016 / Salinas et al. 2015 / Lee JW et al. 2015 / Szymanski et al. 2013 / Nishiyama et al. 2012 / Khan et al. 2010 / Matsuhashi et al. 2010 / Huang et al. 2006 / Lins et al. 2004] und um Studien zur therapeutischen Hypothermie [Vega et al. 2016 / Kim et al. 2014 / Lebiedz et al. 2012 / Storm et al. 2011].

Es liegt eine Studie an 27 Neugeborenen vor, die wegen respiratorischer Insuffizienz mit ECMO behandelt wurden [Horan et al. 2007], sowie zwei prospektive Untersuchungen an 20 bzw. 59 Patienten, die wegen Unterkühlung stationär behandelt wurden [de Souza et al. 2007 / Durakovic et al. 2001]. Darüber hinaus existiert eine tierexperimentelle Studie an 16 Hunden [van der Linde et al. 2008]. Unserem Wissen nach liegt bisher allerdings keine Studie vor, die gezielt den Effekt einer milden intraoperativen Hypothermie auf das QTc-Intervall untersucht hat.

Unser Patientenkollektiv umfasst herzchirurgische Patienten, bei denen Bypass- oder Herzklappenoperationen bzw. Kombinationen beider Operationen durchgeführt wurden. Zu den Herzerkrankungen, die zu einer Verlängerung der QT bzw. QTc-Intervalle führen können, gehören Myokardischämien, Kardiomyopathien und Erkrankungen, die die Erregungsleitung betreffen [Lehmann et al. 2003]. Maebuchi et al. [2010] konnten in einer prospektiven Untersuchung nachweisen, dass eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit einer bis zu dreifach erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Ebenso ist das Risiko für Schlaganfälle und Koronare Herzerkrankungen (KHK) erhöht. Zhang et al. [2011a] konnten in einer Metaanalyse von 23 Studien mit insgesamt 36031 Patienten herausarbeiten, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen QTc-Intervall Verlängerung und einer Erhöhung von Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität, koronarer Mortalität und plötzlichem Herztod gibt. Eine QTc-Intervall Verlängerung ist ein bestimmender Faktor für die Mortalität in der Gesamtbevölkerung. Mit einer prospektiven Studie an 7828 Patienten konnten Zhang et al. [2011b] nachweisen, dass sowohl verkürzte als auch verlängerte QTc-Intervalle zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko in der Gesamtbevölkerung führen. Dekker et al. [2004] konnten in einer großen Studie mit 10548 Patienten feststellen, dass eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit KHK und anderen kardiovaskulären Erkrankungen verbunden ist. Ebenso konnten Robbins et al. [2003] in einer Studie an 5888 Patienten zeigen, dass eine Verlängerung des QTc-Intervalls im Zusammenhang mit einer erhöhten kardialen Mortalität bei Patienten mit KHK steht. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass ein verlängertes QTc-Intervall auch bei Patienten ohne bekannte KHK im Zusammenhang mit einer erhöhten Gesamtmortalität steht. De Bruyne et al. [1999] konnten in einer ähnlichen Arbeit mit 5242 Patienten ebenfalls darstellen, dass eine QTc-Intervall Verlängerung mit einer erhöhten kardialen und gesamten Mortalität einhergeht. Elming et al. [1998] konnten in einer Studie mit 3455 Patienten zeigen, dass eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität einhergeht.



Die Verlängerung des QTc-Intervalls ist eine gefährliche Veränderung, die eine akute vitale Bedrohung durch auslösen von TdP-Tachykardien darstellt. In mehreren Fallberichten konnte ein Zusammenhang zwischen Hypothermie, QTc-Intervall Verlängerung und TdP-Tachykardien aufgezeigt werden [Nishiyama et al. 2012 / Matsuhashi et al. 2010 / Huang et al. 2006]. Mandyam et al. [2013] untersuchten 14538 Patienten mit erhöhtem Arterioskleroserisiko und konnten feststellen, dass ein verlängertes QTc-Intervall mit einem zweifach erhöhte Risiko für Kammerflimmern einhergeht.

Das Ziel unserer Studie ist es festzustellen, ob eine milde intraoperative Hypothermie zu einer signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führt. Eine milde intraoperative Hypothermie entsteht im klinischen Alltag vor allem durch unterlassen einer aktiven Wärmung der Patienten. Unsere Ergebnisse sollen mit medikamentös induzierten QTc-Intervall Verlängerungen verglichen werden. Wir wollen so eine Vorstellung über die Gefährlichkeit einer intraoperativen Hypothermie bekommen und den Stellenwert einer intraoperativen Hypothermie, wie sie durch unterlassen einer aktiven Wärmung entsteht, deutlich machen. Dies soll dazu beitragen, ein konsequentes und suffizientes perioperatives Temperaturmanagement einfordern zu können.

## 2. Patienten und Methoden

---

Die Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und von dieser, mit positivem Votum vom 25.04.2008, genehmigt. Ein Antrag auf Annahme als Doktorand wurde beim Promotionsausschuss des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg gestellt und am 14.02.2008 genehmigt.

### 2.1 Patientenkollektiv

---

Wir haben uns bewusst für herzchirurgische Patienten entschieden, da diese nach Narkoseeinleitung bis zum Anschluss an die HLM nicht aktiv gewärmt werden und somit über einen längeren Zeitraum kontinuierlich auskühlen. Dadurch ist eine kontrollierte und ethisch vertretbare Bestimmung der QTc-Intervalle unter langsam zunehmender Hypothermie möglich. Darüber hinaus sind diese Patienten eine besondere Risikogruppe für Veränderungen der QT- bzw. QTc-Intervalle. Durch die myokardiale Ischämie besteht ein zusätzliches Risiko für TdP-Tachykardien und andere Herzrhythmusstörungen. Insgesamt wurden 91 Patienten für die Studienteilnahme in Erwägung gezogen. Davon waren 20 Patienten, entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien, nicht für die Studienteilnahme geeignet. Hauptgründe waren die Einnahme von Medikamenten, die das QTc-Intervall beeinflussen und Elektrolytwerte außerhalb des Normalbereichs. 71 Patienten entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien und wurden über das Studienvorhaben informiert. 14 Patienten lehnte die Studienteilnahme ab, sodass 57 Patienten für die Studie aufgeklärt werden konnten. Bei 7 Patienten war keine Datenerhebung möglich, da die Operationen aus organisatorischen Gründen verschoben werden mussten. Letztlich wurden 50 Patienten rekrutiert. Dies entsprach unserer Fallzahlplanung.

Tab. 2.1: Patientenkollektiv

	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Summe</b>
<b>Bypass</b>	24 (11 TEA)	6 (1 TEA)	30 (12 TEA)
<b>Herzklappe</b>	6	6	12
<b>Bypass und Herzklappe</b>	6	2	8
<b>Summe</b>	36	14	50

TEA = thorakale Epiduralanästhesie

## 2.2 Fallzahlplanung

Als Grundlage für unsere Fallzahlplanung, haben wir die Werte für QTc-Intervalle bei gesunden Personen und bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen durch eine systematische Literaturrecherche gewonnen (siehe nachfolgende Tabelle).

Tab. 2.2: QTc-Intervalle in verschiedenen Studien

Quelle	QTc	SD	Anzahl	Alter	Patientenkollekt
Smith et al. 2007	395	10	9 (m/w = 7/2)	28 ± 1.7	gesunde Personen
Harris et al. 2006	387.1	19.0	115 (m)	29.5	gesunde Personen
Schuit et al. 1998	417.8	22.9	53 (m)	67.3 ± 4.9	gesunde Personen
Schuit et al. 1998	425.8	20.3	44 (w)	66.7 ± 5.4	gesunde Personen
Pratt et al. 1996	417	13	28 (m/w = 24/4)	60 ± 12	kardiovaskuläre Erkrankungen
Moss et al. 1993	410	10	222 (m)	37 ± 13	gesunde Personen
Moss et al. 1993	420	20	198 (w)	40 ± 15	gesunde Personen
Puddu et al. 1986	421	25	140 (m+w)	Ø	Koronare Herzerkrankung

m = männlich / w = weiblich / SD = standard deviation in Millisekunden / Ø = kein Wert angegeben / QTc und SD berechnet mit der Formel nach Bazett

Die Grenzwerte für die statistischen Fehler des Typ I (Alpha Fehler) und des Typ II (Beta Fehler) sind wichtige Parameter für die Fallzahlberechnung. Als Grenzwert für den Typ I Fehler haben wir einen p-Wert von 0.05 (5%) festgelegt. Damit sollte die Wahrscheinlichkeit einer falsch-positiven Interpretation der beobachteten Effekte unter 5% liegen. Für den Typ II Fehler haben wir eine Power von 0.9 (90%) festgelegt. Damit sollte die Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen Effekt tatsächlich zu beobachten bei mindestens 90% liegen.

Der zu erwartende Effekt der Hypothermie auf die Länge der QTc-Intervalle und auf die Standardabweichung, entsprechend der Variabilität in der Studienpopulation, ist für die Fallzahlberechnung entscheidend. Zur Bestimmung der zu erwartenden Mittelwerte und Standardabweichungen in unserem Patientenkollektiv, haben wir uns an den Arbeiten von Pratt et al. [1996] ( $417 \pm 13\text{ms}$ ) und Puddu et al. [1986] ( $421 \pm 25\text{ms}$ ) orientiert. Das Patientenkollektiv dieser Arbeiten entspricht sehr gut unserem eigenen Patientenkollektiv, da es sich ebenfalls um Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen handelt und sowohl Daten von männlichen als auch weiblichen Patienten enthalten sind. Schuit et al. [1998] erhielten in einer Studie mit gesunden Probanden, die in etwa der Altersgruppe unserer Patienten entsprechen, ähnliche Mittelwerte und Standardabweichungen der QTc-Intervalle ( $m = 417.8 \pm 22.9\text{ms}$  /  $w = 425.9 \pm 20.3\text{ms}$ ). Wir haben daher den zu erwartenden Mittelwert der QTc-Intervalle in unserer Studienpopulation auf  $420\text{ms}$  geschätzt. Wir gehen von einer höheren Variabilität der QTc-Intervalle im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Personen aus und schätzen unsere Standardabweichung auf  $30\text{ms}$ . Die International Conference on Harmonisation (ICH) hat eine Leitlinie zur Untersuchung des Einflusses nicht-antiarrhythmischer Medikamente auf das QT- bzw. QTc-Intervall im Rahmen von pharmakologischen Studien veröffentlicht [ICH 2005]. Eine QTc-Intervall Verlängerung von mindestens  $5\text{ms}$  wird dabei als Risikofaktor für TdP-Tachykardien angesehen. Eine derartig geringe Verlängerung ist unserer Meinung nach im klinischen Rahmen schwer nachweisbar und nicht relevant. Wir halten für unsere Fragestellung eine Verlängerung des QTc-Intervalls von mindestens  $20\text{ms}$  für relevant und sicher nachweisbar. Die Berechnung der Fallzahl haben wir nach den Empfehlungen von Lachin [1981] mit folgender Formel zur Berechnung für die Differenz zweier Mittelwerte vorgenommen.

$$N = \left[ \frac{Z_{\alpha}\sigma_0 + Z_{\beta}\sigma_1}{\mu_1 - \mu_0} \right]^2$$

$N = \text{Fallzahl}$

$Z_{\alpha} = 1,96$  für einen Typ I Fehler von 5% (entsprechend  $p = 0,05$ )

$Z_{\beta} = 1,282$  für einen Typ II Fehler von 10% (entsprechend einer Power von 90%)

$\sigma_0 = \text{SE bei Normothermie (30ms)}$

$\sigma_1 = \text{SE bei Hypothermie (30ms)}$

$\mu_0 = \text{Mittelwert bei Normothermie (420ms)}$

$\mu_1 = \text{Mittelwert bei Hypothermie (440ms)}$

Wir gehen davon aus, dass die Werte der QTc-Intervalle normalverteilt sind. Dann errechnet sich bei einem zweiseitigen Test, mit einem p-Wert von 0.05 und einer Power von 0.90, eine Mindestzahl von ca. 24 Patienten.

$$N = \left[ \frac{1,96 \times 30ms + 1,282 \times 30ms}{440ms - 420ms} \right]^2 = 23,648769 \cong 24$$

Wir erwarten bei unseren Patienten individuell unterschiedliche Temperaturverläufe. Daher werden wahrscheinlich nur von einem engen Temperaturbereich im Mittelfeld Daten von allen Patienten vorliegen. Um zu gewährleisten, dass ausreichend viele Werte in einem vergleichbaren Bereich liegen, haben wir uns entschieden insgesamt 50 Patienten in die Studie einzuschließen.

## 2.3 Einschlusskriterien

---

- Bypassoperation, Herzklappenersatz oder Kombination beider Operationen
- Patient muss einwilligungsfähig sein
- 18. Lebensjahr muss vollendet sein
- ASA-Status I-IV
- QTc ≤ 450ms (Männer), QTc ≤ 470ms (Frauen)
- keine Ausschlusskriterien

## 2.4 Ausschlusskriterien

---

- nicht einwilligungsfähige Patienten
- minderjährige Patienten
- ASA-Status V oder Notfälle
- EKG-Veränderungen, die die Auswertung erschweren können
  - Vorhofflimmern oder -flattern
  - ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen (> 10/min)
  - QRS-Komplexe > 0.12s
  - negatives T in mehr als 3 Ableitungen
  - U-Wellen
- implantierten Schrittmachern bzw. Defibrillatoren
- QTc-Intervall Verlängerung (Männer: QTc > 450ms, Frauen: QTc > 470ms)
- angeborenes oder erworbenes long-QT-syndrome (LQTS)
- Einnahme QTc-Intervall verlängernder Medikamente

- Einnahme von Herzglykosiden
- chronische Niereninsuffizienz
- Elektrolytwerte außerhalb des Normalbereichs  
(Normalwerte: Kalzium 2.2 – 2.7mmol/l, Kalium 3.6 – 4.8mmol/l)

## **2.5 Aufklärung und Dokumentation**

---

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation über das Studienvorhaben informiert und erhielten die Patienteninformation. Nach ausreichender Bedenkzeit erfolgte das Aufklärungsgespräch, dabei wurden die Patienten über den wissenschaftlichen Hintergrund der Studie informiert. Waren die Patienten mit der Studienteilnahme einverstanden, wurde die Einwilligungserklärung von Patient und aufklärendem Arzt unterschrieben. Das Original verblieb beim Studienarzt, die Patienten erhielten eine Zweitausfertigung. Die Dokumentation der personenbezogenen Daten erfolgte auf einem separaten Erhebungsbogen. Dort wurden die aktuelle Medikation, Blutwerte und Vorerkrankungen notiert. Alle Dokumente, die im Rahmen der Studie genutzt wurden, wurden von der Ethikkommission genehmigt und sind im Anhang aufgeführt.

## **2.6 Ablauf der Untersuchung**

---

Die Untersuchungen wurden auf der jeweiligen Normalstation der Patienten und im Zentral-OP, Klinikum Lahnberge, durchgeführt. Bei den Patienten wurde am Vortag der Operation ein EKG mit 50mm/s abgeleitet um bereits bestehende EKG-Veränderungen zu dokumentieren. Am Operationstag erfolgte, unmittelbar vor Narkoseeinleitung, eine orale Messung der Körpertemperatur mit einem elektronischen Thermometer (Covidien Filac® 3000 EZ) und ein EKG-Ausdruck über den Überwachungsmonitor (GE Solar® 9500). Ein zweiter Ausdruck erfolgte nach Narkoseeinleitung beim Anschluss des Patienten an den Überwachungsmonitor im Operationssaal. Anschließend wurde bei jedem Temperaturabfall von 0.1°C ein EKG über den Überwachungsmonitor ausgedruckt. Die Temperaturmessung erfolgte nach Narkoseeinleitung über einen Blasenkatheter mit Temperatursensor (Level One Foley Katheter, Ref.Nr. FC400-14, 14Fr.). Vor dem Aufkleben der EKG-Elektroden wurde die Haut der Patienten mit Polyalkohol entfettet. Nach Anschluss der EKG-Kabel wurden die Elektroden mit Leukoflex®-Pflaster überklebt, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen. Das EKG wurde als 7-Kanal-EKG (I, II, III, aVL, aVR, aVF, V5) mit einer 5-poligen Ableitung und einer Geschwindigkeit von 50mm/s abgeleitet. Weitere Brustwandableitungen waren bedingt durch den operativen Zugang (mediane Sternotomie) nicht ableitbar.

Vor Beginn der Operation wurden die Patienten mit Midazolam (7.5mg p.o.) prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Sufentanil (0.5µg/kg bis 2µg/kg i.v.) als Opiat und Etomidat (0.15mg/kg bis 0.3mg/kg i.v.) als Hypnotikum. Zur Muskelrelaxierung wurde Rocuronium (0.6mg/kg i.v.) verwendet. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Sevofluran in einem Sauerstoff/Luft Gemisch (80/20) und intravenösen Gaben von Sufentanil (0.15µg/kg bis 0.7µg/kg i.v.). Bei 12 Patienten wurde zusätzlich eine thorakale Epiduralanästhesie durchgeführt. Als Initialbolus wurden 5ml Sufentanil (25µg) und 5ml Ropivacain (0.75%) verabreicht. Anschließend wurde eine Mischung aus Ropivacain 0.2% und Sufentanil 0.5µg/ml über eine Spritzenpumpe mit einer Laufrate von 6ml/h kontinuierlich verabreicht. Das anästhesiologische Behandlungskonzept der Patienten entsprach jederzeit den klinikinternen Standards für die jeweilige Operation. Haben operative oder anästhesiologische Gründe ein Abweichen notwendig gemacht, haben diese stets Vorrang vor der Datenerhebung im Rahmen der Studie gehabt.

## **2.7 QT-Intervall Messung**

---

Wir haben eine 5-polige EKG-Ableitung mit 7 Kanälen (I, II, III, aVF, aVL, aVR, V5) verwendet. Diese wird in unserer Abteilung standardmäßig bei herzchirurgischen Operationen verwendet. Wir haben eine Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 50mm/s und eine Amplitude von 10mm/mV gewählt. Traditionell wird das QT-Intervall in den Ableitungen II oder V5 gemessen. Wir haben standardmäßig Ableitung II gewählt, waren dort zu viele Artefakte, haben wir Ableitung V5 genommen. Dies wird in der aktuellen ICH E14 Leitlinie, zur Bestimmung einer Verlängerung des QT- bzw. QTc-Intervalls im Rahmen von pharmakologischen Studien, empfohlen [ICH 2005]. Das QT-Intervall wurde zunächst als Strecke vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle bestimmt. Das RR-Intervall wurde als Strecke zwischen der jeweiligen R-Zacke und der R-Zacke des nachfolgenden QRS-Komplexes bestimmt. Die Intervalle wurden von uns manuell mit einem digitalen Messschieber (Mitutoyo Digimatic CDE-15) ausgemessen. Die gemessenen Strecken wurden, mit Hilfe der Aufzeichnungsgeschwindigkeit, in Millisekunden umgerechnet. Das QT-Intervall wurde als Mittelwert aus drei bis fünf QT-Intervallen ermittelt. Die Herzfrequenz wurde als Mittelwert aus den entsprechenden RR-Intervallen ermittelt. Wir folgten damit den Empfehlungen von Goldenberg et al. [2006].

Der Anfang des QT-Intervalls wurde als der Punkt definiert, an dem die Q-Zacke beginnt. Wenn kein Q nachweisbar war, wurde der Anfang der R-Zacke gewählt. Die Bestimmung des Endes der T-Welle war wesentlich anspruchsvoller. Um das Ende der T-Wellen exakt zu bestimmen, sind wird den Empfehlungen von Goldenberg et al. [2006] gefolgt. Dabei werden vier verschiedene Kategorien (A bis D) unterschieden. Kategorie A umfasst einzelne T-Wellen mit normaler Morphologie. Kategorie B beschreibt T-Wellen denen eine U-Welle folgt. Die U-Welle darf dabei nicht mit der T-Welle verbunden sein. Zwischen den Wellen muss ein isoelektrischer Bereich sein. Kategorie C beinhaltet biphasische T-Wellen mit gleicher oder annähernd gleicher Amplitude. Das Ende der T-Welle ist dabei der Punkt, an dem der absteigende Wellenteil auf die isoelektrische Linie trifft. Kategorie D beschreibt die Fälle, bei denen der T-Welle eine zweite Welle, mit deutlich geringerer Amplitude, folgt. Es kann sich dann um eine biphasische T-Welle oder um eine U-Welle handeln, die mit der T-Welle teilweise verschmolzen ist. Für diese Fälle wird die Bestimmung eines QT- und eines zusätzlichen QTU-Intervalls empfohlen. Das QT-Intervall endet im Tal zwischen den beiden Wellen. Das QTU-Intervall endet an dem Punkt, an dem die zweite Welle die isoelektrische Linie kreuzt. Das QTU-Intervall zeigt dabei die tatsächliche Dauer der ventrikulären De- und Repolarisation an.

Grundsätzlich endet die T-Welle an dem Punkt, an dem sie die isoelektrische Linie erreicht. Diesen Punkt exakt zu bestimmen ist nicht unproblematisch, für die korrekte Messung der QT-Intervalle aber entscheidend. Es existieren verschiedene Methoden. Wir haben die Slope Intercept Methode gewählt, da diese manuell am exaktesten durchzuführen ist. Dabei wird eine Tangente an den steilsten Teil des absteigenden Schenkels der T-Welle gelegt. Das Ende ist der Punkt, wo die Tangente die isoelektrische Linie kreuzt. Die isoelektrische Linie entspricht im EKG dem TP-Intervall. War das Ende der T-Welle negativ, so wurde das TP-Intervall als isoelektrische Linie extrapoliert. Im Vergleich mit anderen Methoden (Threshold Methode, Differential Threshold Methode und Peak Slope Intercept Methode) gibt es Hinsichtlich der Genauigkeit keine wesentlichen Unterschiede [Mc Laughlin et al. 1996 und 1995].

Abb. 2.1: Bestimmung von Anfang und Ende des QT-Intervalls

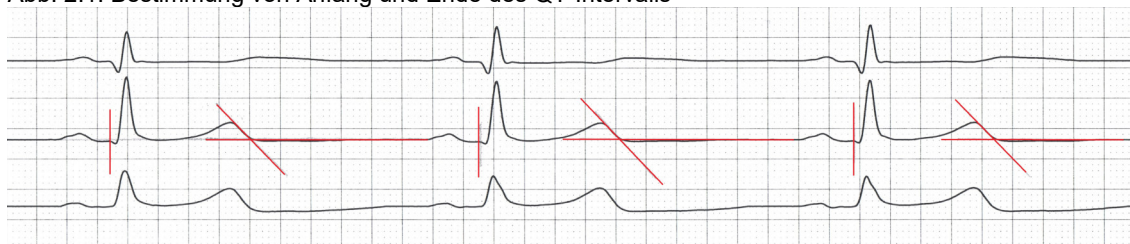
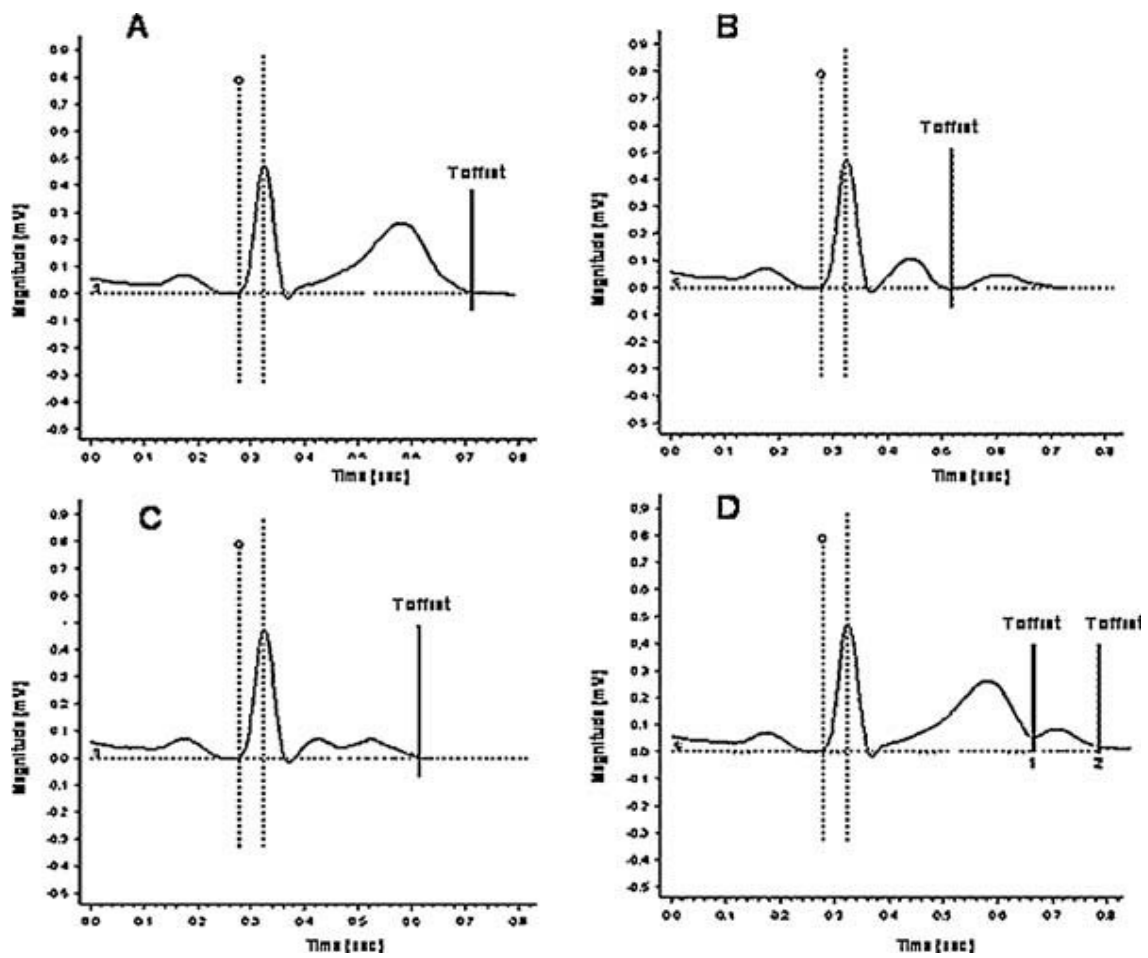




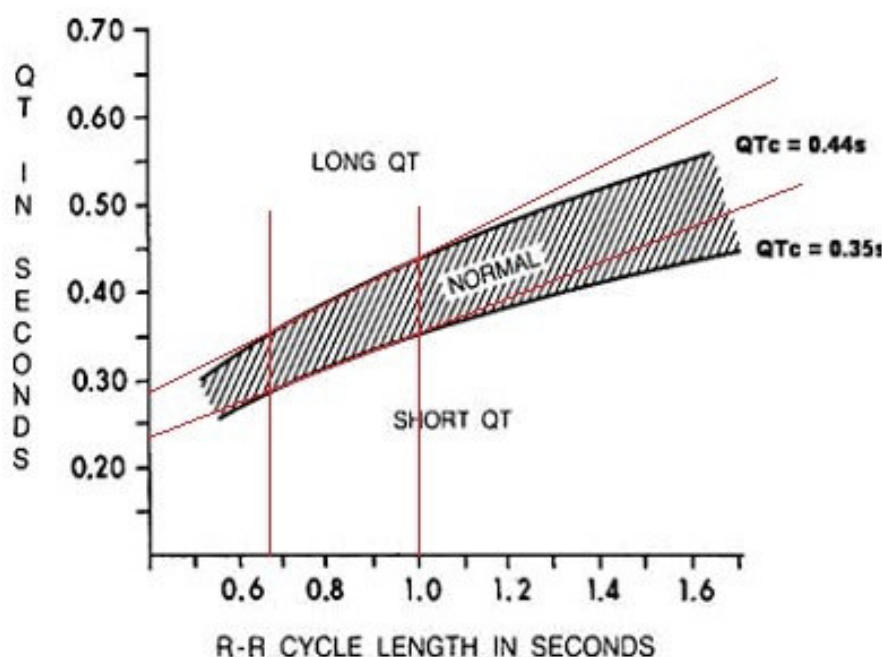
Abb. 2.2: T-Wellen Konfigurationen [Goldenberg et al. 2006]



## 2.8 Frequenzkorrektur

Die Länge des QT-Intervalls hängt von der Herzfrequenz ab. Je höher die Herzfrequenz wird, umso kürzer wird das QT-Intervall. Bei Herzfrequenzen von 60bpm bis 90bpm (RR-Intervall 1s bis 0.67s) besteht ein annähernd linearer Zusammenhang, darüber und darunter wird das QT-Intervall überproportional kürzer. Dies konnte von Goldenberg et al. [2006] in einer Untersuchung an 581 gesunden Probanden nachgewiesen werden.

Abb. 2.3: RR- und QT-Intervall [modifiziert n. Goldenberg et al. 2006]



Um Verlängerungen der QT-Intervalle unabhängig von der Herzfrequenz betrachten zu können, ist eine rechnerische Frequenzkorrektur nötig. Dazu gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Formeln. Es gibt keinen Konsens darüber, welche Formel am besten geeignet ist. Jede hat spezifische Vor- und Nachteile. Praktisch gilt, dass bei Frequenzen von 60 bis 90bpm im Sinusrhythmus und unter Ruhebedingungen die Ergebnisse vergleichbar sind. Wir haben die weit verbreiteten Formeln nach Bazett, Fridericia und Framingham verwendet. Die Formel nach Bazett ( $QT_c = QT/RR^{1/2}$ ) gehört zu den exponentiellen Formeln und ist eine der gebräuchlichsten Formeln zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls. Die Formel nach Fridericia ( $QT_c = QT/RR^{1/3}$ ) gehört ebenfalls zu den exponentiellen Formeln. Die Formel nach Framingham ( $QT_c = QT + 0.154 \times (1 - RR)$ ) gehört zu den linearen Formeln.

## 2.9 Datenauswertung

---

### 2.9.1 Datenaufbereitung

Als Grundlage unserer Datenauswertung diente der Gesamtdatensatz mit 50 Patientendatensätzen und insgesamt 712 QTc-Intervallen, pro Frequenz korrigierender Formel. Um unserer Daten für die statistische Auswertung vorzubereiten, haben wir den Gesamtdatensatz modifiziert und so einen zusätzlichen Kerndatensatz erstellt. Zur Erstellung des Kerndatensatzes haben wir die durchschnittliche Körpertemperatur mit Standardabweichung bestimmt ( $35.9 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ ) und nur die QTc-Intervalle einbezogen, die diesem Temperaturbereich ( $35.3^{\circ}\text{C}$  bis  $36.5^{\circ}\text{C}$ ) entsprachen. So konnten wir die individuellen Temperaturverläufe angleichen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte und eine bessere Kontrolle von Ausreißern zu erreichen. Zwei Patienten wurden dabei ausgeschlossen, da ihre Temperaturverläufe außerhalb des relevanten Bereichs gelegen haben. Der Kerndatensatz besteht aus 48 Patientendatensätzen mit insgesamt 407 QTc-Intervallen pro Frequenz korrigierender Formel.

### 2.9.2 vorbereitende statistische Analysen

Wir haben die statistische Auswertung mit SPSS 15.0 durchgeführt und uns dabei an den Empfehlungen von Janssen et al. [2010] orientiert. Die erhobenen Daten wurden zu Beginn in tabellarischer Form dargestellt und deskriptiv ausgewertet. Zur Interpretation der p-Werte haben wir folgende Werte zugrunde gelegt.

Tab. 2.3: Bedeutung der p-Werte

<b>Irrtumswahrscheinlichkeit p</b>	<b>Bedeutung</b>
$p > 0.05$	keine Signifikanz
$p = 0.05$	ein Trend ist erkennbar
$0.01 < p \leq 0.05$	signifikant
$0.001 < p \leq 0.01$	sehr signifikant
$p \leq 0.001$	höchst signifikant

### **Boxplotanalyse:**

Um eine Vorstellung über Verteilung und Lage der Werte zu bekommen, haben wir eine Boxplotanalyse durchgeführt. Die Box zeigt 50% der mittleren Werte an. Die Boxhöhe gibt den Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil wieder. Der Median ist das 50%-Perzentil und wird durch einen schwarzen Strich innerhalb der Box dargestellt. Die horizontal verlaufenden Striche über und unter der Box zeigen den größten und kleinsten Wert. Ausreißer werden in SPSS durch kleine Kreise, extreme Werte durch Sternchen dargestellt. Wir haben Boxplots für den Gesamt- und den Kerndatensatz und für jede Formel zur Frequenzkorrektur erstellt.

### **Test auf Normalverteilung:**

Zur Überprüfung einer Normalverteilung haben wir den Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest (KSA-Test) in der Modifikation nach Lilliefors durchgeführt. Der KSA-Test prüft auf Abweichung von einer Normalverteilung. Zu Beginn des Testes werden zwei Hypothesen aufgestellt. Die Hypothese (H1) lautet: es existiert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der QTc-Intervalle und einer Normalverteilung. Die entsprechende Nullhypothese (H0) lautet: es existiert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der QTc-Intervalle und einer Normalverteilung. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis des KSA-Tests wird die Hypothese angenommen und die Nullhypothese verworfen. In einem solchen Fall liegt keine Normalverteilung der untersuchten Variablen vor. Als statistisch signifikant haben wir einen p-Wert von  $p \leq 0.05$  vorausgesetzt. Zusätzlich haben wir Histogramme mit Normalverteilungskurven und Q-Q-Diagramme erstellt, um die Ergebnisse graphisch darzustellen und durch eine Sichtprüfung zu verifizieren.

### **Schiefe und Kurtosis:**

Die Schiefe beschreibt die Stärke der Neigung einer Häufigkeitsverteilung. Sie ist ein Maß für die Abweichung einer Verteilung vom Mittelwert. Eine Normalverteilung ist perfekt symmetrisch und hat eine Schiefe von 0. Eine rechtsschiefe (linksgipflige) Verteilung nimmt positive Werte an, eine linksschiefe (rechtsgipflige) Verteilung negative Werte. Die Kurtosis (auch Wölbung oder Exzess) ist ein Maß für die Steilheit einer eingipfligen Häufigkeitsverteilung. Die Kurtosis gibt die Differenz der Wölbung der betrachteten Verteilung von einer Normalverteilung an. Entspricht die Verteilung einer Normalverteilung ist die Kurtosis = 0. Verteilungen mit einer Kurtosis  $< 0$  sind eher breit und flach. Verteilungen mit einer Kurtosis  $> 0$  sind schmal und hoch. Bei einer Normalverteilung dürfen Schiefe und Kurtosis nicht größer sein, als das dreifache der jeweiligen Standardabweichung.

### lineare Korrelation:

Um einen ersten Eindruck über den Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und QTc-Intervallen zu bekommen, haben wir Streudiagrammen mit Anpassungsgeraden erstellt. Zur Analyse der Korrelation zwischen den Variablen "Körpertemperatur" und "QTc-Intervall" haben wir den Pearson-Korrelationskoeffizient mit einem einseitigen Test bestimmt. Ein einseitiger Test ist hier ausreichend, da die Richtung der Korrelation aus der Literatur bekannt ist. Es handelt sich um eine negative lineare Korrelation, da mit abnehmender Temperatur die QTc-Intervalle länger werden [Nagele et al. 2012 / Charbit et al. 2008 und 2005]. Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Stärke eines linearen Zusammenhangs und liegt zwischen -1 und +1. Er ist positiv, bei einem positiven Zusammenhang und negativ, bei einem negativen Zusammenhang. Der Wert liegt umso näher bei -1 oder +1, je stärker der Zusammenhang ist. Die folgende Tabelle zeigt die von uns verwendeten Richtwerte zur Interpretation der Korrelationskoeffizienten.

Tab. 2.4: Bedeutung der Korrelationskoeffizienten

Betrag des Korrelationskoeffizienten $r$	Bedeutung
$r = 0$	kein Zusammenhang
$r \leq 0.2$	sehr schwacher Zusammenhang
$0.2 < r \leq 0.5$	schwacher Zusammenhang
$0.5 < r \leq 0.7$	mittlerer Zusammenhang
$0.7 < r \leq 0.9$	starker Zusammenhang
$0.9 < r \leq 1$	sehr starker Zusammenhang

### Residuenanalyse:

Residuen sind die Abweichungen der tatsächlich gemessenen Werte von den vorhergesagten Werten. Die Residuen sollten normalverteilt sein und die Streuung sollte über den gesamten Wertebereich der abhängigen Variable in etwa konstant sein. Wir haben Histogramme mit Normalverteilungskurven und P-P-Diagramme erstellt, um zu überprüfen ob die Residuen normalverteilt sind. Bei den Histogrammen sollte die Verteilung der Residuen in etwa der Normalverteilungskurve folgen. Bei den P-P-Diagrammen sollten möglichst alle Werte auf der Geraden liegen. Um zu überprüfen, ob die Residuen zufällig verteilt sind, haben wir Streudiagramme erstellt. Dabei sollten die beobachteten Werte gleichmäßig um die Nullachse streuen.

### 2.9.3 lineare Regressionsanalyse

Mit der linearen Regressionsanalyse haben wir berechnet, ob die abhängige Variable "QTc-Intervall" durch die unabhängige Variable "Körpertemperatur" vorhergesagt werden kann. Damit eine lineare Regressionsanalyse valide durchgeführt werden kann, müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein. Beide Variablen müssen mindestens intervallskaliert sein. Ausreißer sollten soweit wie möglich kontrolliert sein. Die untersuchten Werte sollten normalverteilt sein. Es muss ein linearer Zusammenhang bestehen. Die Residuen sollten normalverteilt sein und die Streuung sollte über den gesamten Wertebereich der abhängigen Variablen in etwa konstant sein.

#### **Determinationskoeffizienten:**

In der Modellzusammenfassung werden allgemeine Gütekriterien der Regressionsanalyse dargestellt. Es finden sich der Determinationskoeffizient (Bestimmtheitsmaß)  $R^2$  und der Standardfehler des Schätzers.  $R^2$  gibt an, wie viel Prozent der Varianz der abhängigen Variable "QTc-Intervall" auf das errechnete lineare Modell und damit auf die unabhängige Variable "Körpertemperatur" zurückgehen. Umgekehrt wird damit auch deutlich, wie viel Einfluss andere Faktoren auf die abhängige Variable haben. Damit beschreibt  $R^2$  wie gut die errechnete Regressionsgerade zu den tatsächlich bestimmten Werten passt.  $R^2$  liegt zwischen 0 (0%) bei keinem linearen Zusammenhang und 1 (100%) bei einem perfekten linearen Zusammenhang, außerdem hängt die Höhe von  $R^2$  von der Anzahl der unabhängigen Variablen ab. Die einzige unabhängige Variable in unserer Analyse ist die Körpertemperatur, daher ist die Betrachtung des unkorrigierten  $R^2$  ausreichend. Die Interpretation des Determinationskoeffizienten ist nicht unkritisch. Zum einen sagt die Höhe nichts über die Erklärungskraft oder Richtigkeit eines Modells aus, zum anderen hängt die Höhe in der Praxis stark von dem zugrunde liegenden Problem und der Art der Daten ab [Urban et al. 2011]. Damit ist die alleinige Untersuchung des Determinationskoeffizienten nicht ausreichend, um die Güte eines statistischen Modells zu erklären. Er bezieht sich lediglich auf die erhobenen Daten und ist nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit.

**Varianzanalyse:**

In der Varianzanalyse finden sich die F-Statistik und die dazugehörigen p-Werte. Durch die F-Statistik wird überprüft, ob der Determinationskoeffizient nur zufällig oder durch einen tatsächlichen Zusammenhang der Daten entstanden ist. Es wird also geprüft, ob der statistische Zusammenhang über die erhobenen Daten hinaus auch für die Grundgesamtheit gilt. Es wird die Nullhypothese aufgestellt, dass die Regressionsgleichung nicht zutreffend ist, also die abhängige Variable nicht durch die unabhängige Variable erklärt werden kann. Ist der F-Wert  $> 10$  kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Das dazugehörige Signifikanzniveau ist die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Sie zeigt die Wahrscheinlichkeit an, mit der der F-Wert das lineare Modell irrtümlich als brauchbar deklariert.

**Regressionskoeffizienten:**

Die Überprüfung der Regressionskoeffizienten wird mit der t-Statistik durchgeführt. Es wird überprüft, ob die untersuchte Einflussvariable "Körpertemperatur" tatsächlich einen Einfluss auf die abhängige Variable "QTc-Intervall" hat. Zu Beginn wird die Nullhypothese aufgestellt, dass der Koeffizient gleich null ist, also die Einflussvariable keinen Einfluss auf die abhängige Variable hat. In unserem Fall ist die Nullhypothese, dass der untersuchte Regressionskoeffizient "Körpertemperatur" keinen Einfluss auf die abhängige Variable "QTc-Intervall" hat. Um die Nullhypothese zu prüfen, muss nun der t-Wert mit dem dazugehörigen Signifikanzniveau berechnet werden. Ein t-Wert  $> |2|$  zeigt, dass der Koeffizient mit hoher Wahrscheinlichkeit einen großen Einfluss auf die abhängige Variable hat. Die Nullhypothese kann abgelehnt werden. Ein negativer t-Wert zeigt einen negativen Zusammenhang an. Ein positiver t-Wert zeigt einen positiven Zusammenhang an. Das Signifikanzniveau gibt an, wie groß die Irrtumswahrscheinlichkeit ist und damit wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Nullhypothese irrtümlich abgelehnt wurde.

## **2.9.4 Subgruppenanalysen**

Wir haben verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen QTc-Intervall und Körpertemperatur bei Art der Operation, Geschlecht und thorakaler Epiduralanästhesie näher zu untersuchen. Dazu haben wir, nach einer deskriptiven Auswertung, lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Als Grundlage diente der Gesamtdatensatz. Die Subgruppenanalyse nach Art der Operation haben wir durchgeführt, weil die Dauer von Narkoseeinleitung bis zum Anschluss an die HLM, je nach Operation, unterschiedlich sein kann. Die Patienten könnten dadurch unterschiedliche Grade der Hypothermie und damit unterschiedliche QTc-Intervall Verlängerungen entwickeln. Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht haben wir durchgeführt, weil Frauen durchschnittlich längere QTc-Intervalle haben als Männer [Goldenberg et al. 2006]. Die Subgruppenanalyse nach thorakaler Epiduralanästhesie haben wir durchgeführt, weil in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass eine TEA zu Veränderungen der QTc-Intervalle führen kann [Owczuk et al. 2009 / Simeonova 2004 / Magnano et al. 2002].

## **2.9.5 weiterführende Analysen**

### **Vergleich der Formeln zur Frequenzkorrektur**

Den Formeln zur Frequenzkorrektur liegen unterschiedliche mathematische Konzepte zu Grunde. Dies kann zu systematischen Fehlern, mit entsprechenden formelspezifischen Abweichungen, bei der Berechnung der QTc-Intervalle führen. Um systematische Verfälschungen unserer Ergebnisse zu erkennen, haben wir die Resultate der einzelnen Formeln miteinander verglichen.

### **Vergleich mit pharmakologischen Studien**

Um unsere Ergebnisse im klinischen Kontext realistisch bewerten zu können, haben wir einen Vergleich mit pharmakologischen Studien durchgeführt. Wir wollten so eine Vorstellung über den Stellenwert unserer Ergebnisse bekommen.



## 3. Ergebnisse

### 3.1 deskriptive Auswertung

Tab. 3.1: deskriptive Auswertung Gesamt- und Kerndatensatz

	<b>Gesamtdatensatz</b>	<b>Kerndatensatz</b>
<b>Patienten</b>	50	48
<b>QTc-Intervalle</b>	712	407
<b>männlich/weiblich</b>	36/14	34/14
<b>Alter</b>	66.7 ± 10.9	66.6 ± 11.3
<b>Kalium (3.6 – 4.8 mmol/l)</b>	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.4
<b>Kalzium (2.2 – 2.7 mmol/l)</b>	2.4 ± 0.3	2.4 ± 0.3
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	52.9 ± 13.2	50.4 ± 10.6
<b>Patienten mit TEA</b>	12	12
<b>QTc VorEKG (ms)</b>	428.47 ± 27.06	426.86 ± 28.0
<b>Temperatur (°C)</b>	35.9 ± 0.6	35.9 ± 0.4
<b>Temperatur min. (°C)</b>	34.1	35.3
<b>Temperatur max. (°C)</b>	37.6	36.5

<b>QTc - Intervalle nach Bazett (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	508.96 ± 99.58	528.90 ± 93.40
<b>Minimum</b>	212.30	254.89
<b>Maximum</b>	800.40	800.40
<b>Verlängerung</b>	97.43 ± 85.91	16.95 ± 75.54

<b>QTc - Intervalle nach Fridericia (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	493.33 ± 82.22	509.62 ± 76.61
<b>Minimum</b>	240.78	279.59
<b>Maximum</b>	726.25	705.52
<b>Verlängerung</b>	85.05 ± 70.90	14.77 ± 59.96

<b>QTc - Intervalle nach Framingham (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	618.95 ± 52.95	628.40 ± 49.57
<b>Minimum</b>	450.54	490.31
<b>Maximum</b>	755.43	755.43
<b>Verlängerung</b>	61.81 ± 49.09	15.23 ± 34.31

Die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle ist bei der Formel nach Fridericia am kürzesten, gefolgt von der Formel nach Bazett und der Formel nach Framingham. Dies findet sich sowohl im Gesamt- als auch im Kerndatensatz.

Die durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle ist im Gesamtdatensatz bei der Formel nach Bazett am stärksten, gefolgt von der Formel nach Fridericia und der Formel nach Framingham. Im Kerndatensatz konnte bei der Formel nach Bazett die stärkste QTc-Intervall Verlängerung festgestellt werden, gefolgt von den Formeln nach Framingham und Fridericia.

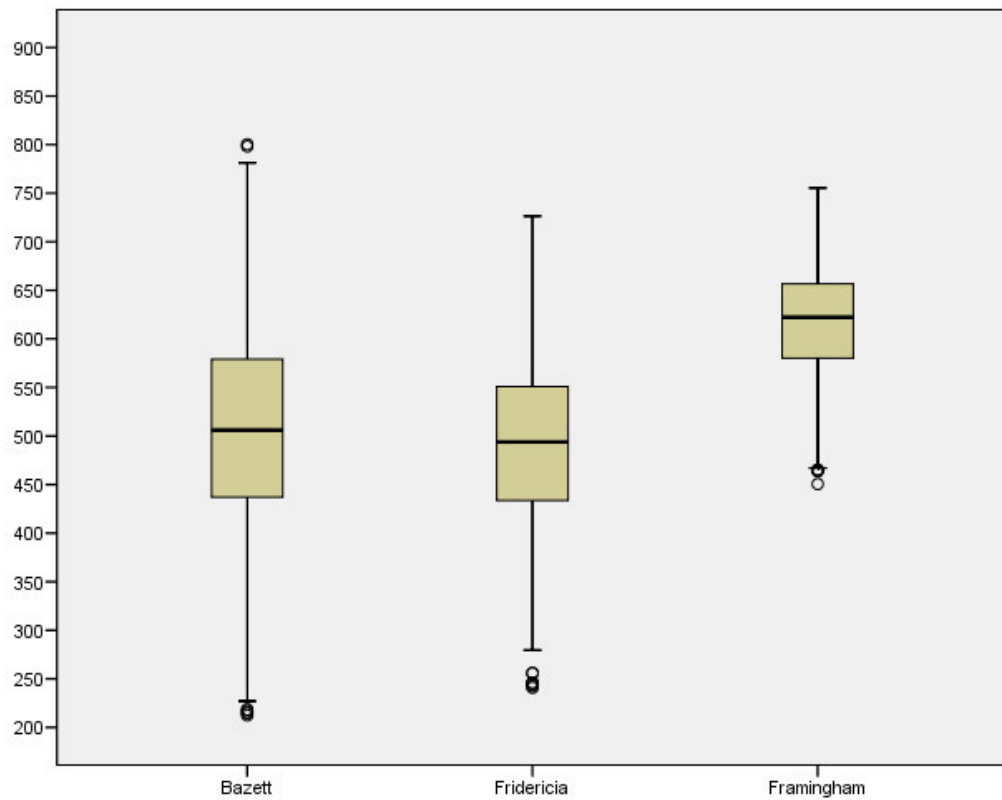
## **3.2 Verteilung der Werte**

---

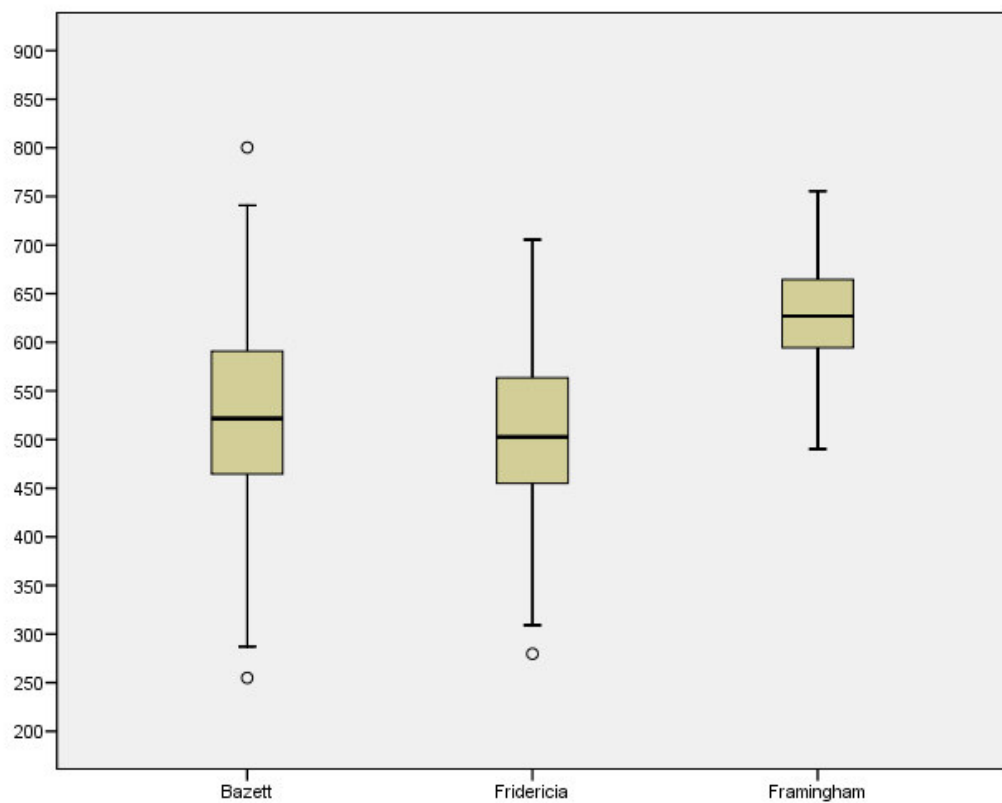
Zur Überprüfung von Lage und Verteilung der Wert haben wir Boxplots erstellt. Grundsätzlich zeigen alle Boxplots eine homogene Verteilung der Werte an, mit wenigen Ausreißern und ohne extreme Werte. Die Boxplots des Gesamtdatensatzes zeigen jeweils kleine Gruppen von Ausreißern am oberen und unteren Ende des Spektrums, die im Kerndatensatz nicht mehr vorhanden sind. Durch die Erstellung des Kerndatensatzes konnten wir somit eine Verbesserung der Datenqualität erzielen. In beiden Datensätzen sind die Werte bei der Formel nach Bazett am breitesten verteilt, gefolgt von der Formel nach Fridericia und Framingham. Der Median liegt bei der Formel nach Framingham deutlich über den Medianen bei der Bazett und Fridericia Formel. Die folgenden Abbildungen zeigen alle Boxplots.

Abb. 3.1: Boxplots Gesamt- und Kerndatensatz

### Gesamtdatensatz



### Kerndatensatz



### 3.3 Normalverteilung

---

Zur Überprüfung einer Normalverteilung haben wir den Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest (KSA-Test) in der Modifikation nach Lilliefors durchgeführt. Wir haben festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung unserer Werte und einer Normalverteilung vorliegt. Damit können wir eine Normalverteilung unserer Werte annehmen. Als statistisch signifikant haben wir einen p-Wert von  $p \leq 0.05$  vorausgesetzt. Die von uns errechneten p-Werte sind deutlich größer. Zusätzlich haben wir Histogramme mit Normalverteilungskurven und Q-Q-Diagramme erstellt. Die Histogramme zeigen annähernd eine Normalverteilung. Die Q-Q-Diagramme zeigen, dass die beobachteten Werte sehr gut dem Verlauf der Geraden entsprechen, auch dies spricht für eine Normalverteilung. Nachfolgend sind die Histogramme und Q-Q-Diagramme der QTc-Intervalle nach der Formel von Bazett dargestellt. Die übrigen Abbildungen zeigen ähnliche Ergebnisse und sind im Anhang dargestellt. In der Tabelle sind die Signifikanzniveaus des KSA-Tests aufgeführt.

Tab. 3.2: Signifikanzniveaus KSA-Test

	<b>Gesamtdatensatz</b>	<b>Kerndatensatz</b>
<b>Bazett</b>	0.2	0.2
<b>Fridericia</b>	0.2	0.091
<b>Framingham</b>	0.191	0.2

Abb. 3.2: Histogramm und Q-Q-Diagramm Gesamtdatensatz (Bazett)

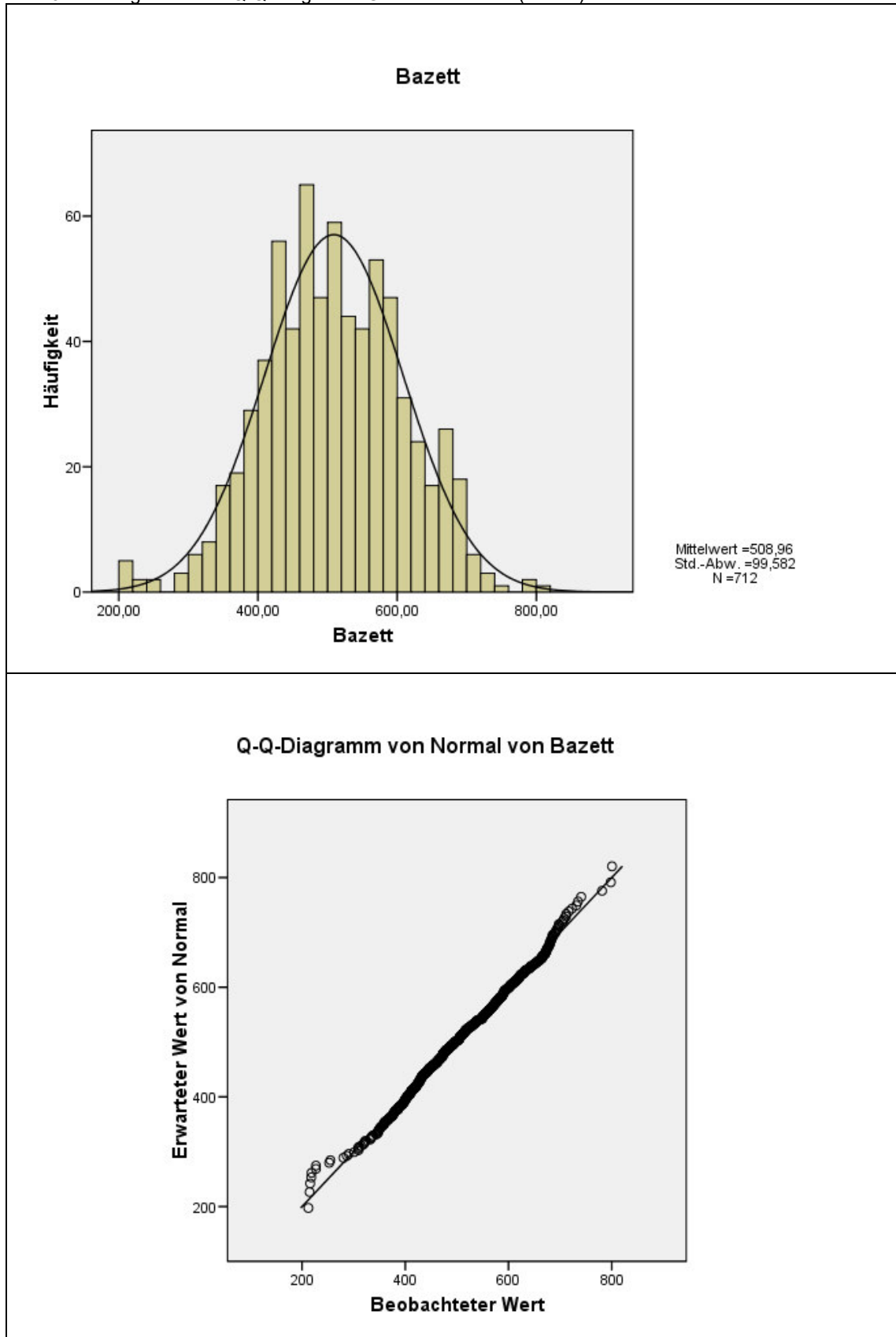
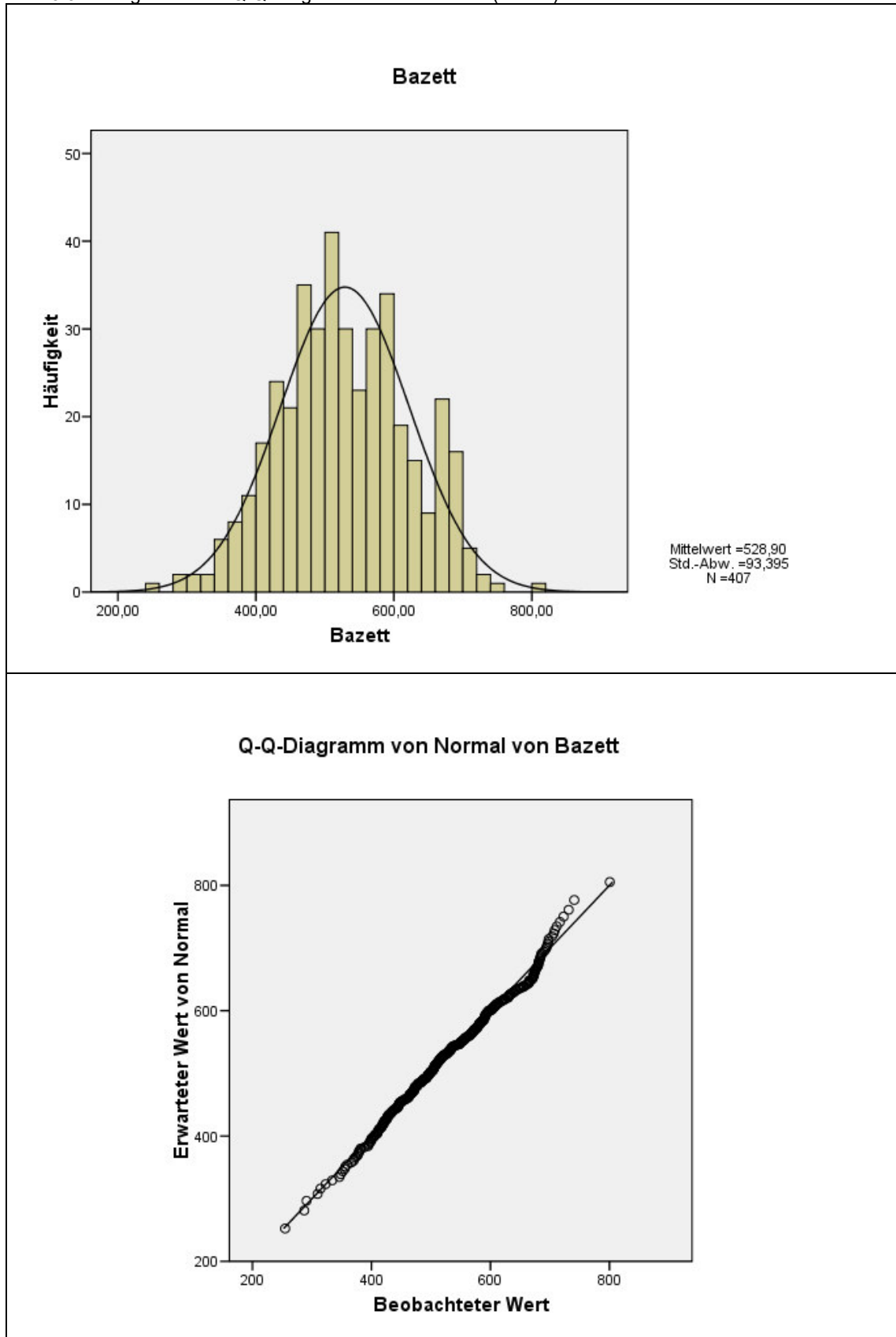


Abb. 3.3: Histogramm und Q-Q-Diagramm Kerndatensatz (Bazett)



## 3.4 Schiefe und Kurtosis

---

Wir haben Schiefe und Kurtosis berechnet, um die Sichtprüfung rechnerisch zu verifizieren. Im Falle einer Normalverteilung dürfen Schiefe und Kurtosis nicht größer sein, als das dreifache der jeweiligen Standardabweichung. Bei unseren Daten liegen Schiefe und Kurtosis bei allen verwendeten Formeln zur Frequenzkorrektur, sowohl beim Gesamtdatensatz als auch beim Kerndatensatz, innerhalb der Grenzwerte für eine Normalverteilung. In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse unserer Berechnungen dargestellt.

Tab. 3.3: Schiefe und Kurtosis Gesamtdatensatz

		Bazett	Fridericia	Framingham
N		712	712	712
Schiefe		-0.048	-0.117	-0.078
Standardfehler der Schiefe		0.092	0.092	0.092
Kurtosis		-0.044	-0.031	-0.082
Standardfehler der Kurtosis		0.183	0.183	0.183

Tab. 3.4: Schiefe und Kurtosis Kerndatensatz

		Bazett	Fridericia	Framingham
N		407	407	407
Schiefe		0.020	-0.014	0.102
Standardfehler der Schiefe		0.121	0.121	0.121
Kurtosis		-0.353	-0.417	-0.366
Standardfehler der Kurtosis		0.241	0.241	0.241

## 3.5 statistischer Zusammenhang

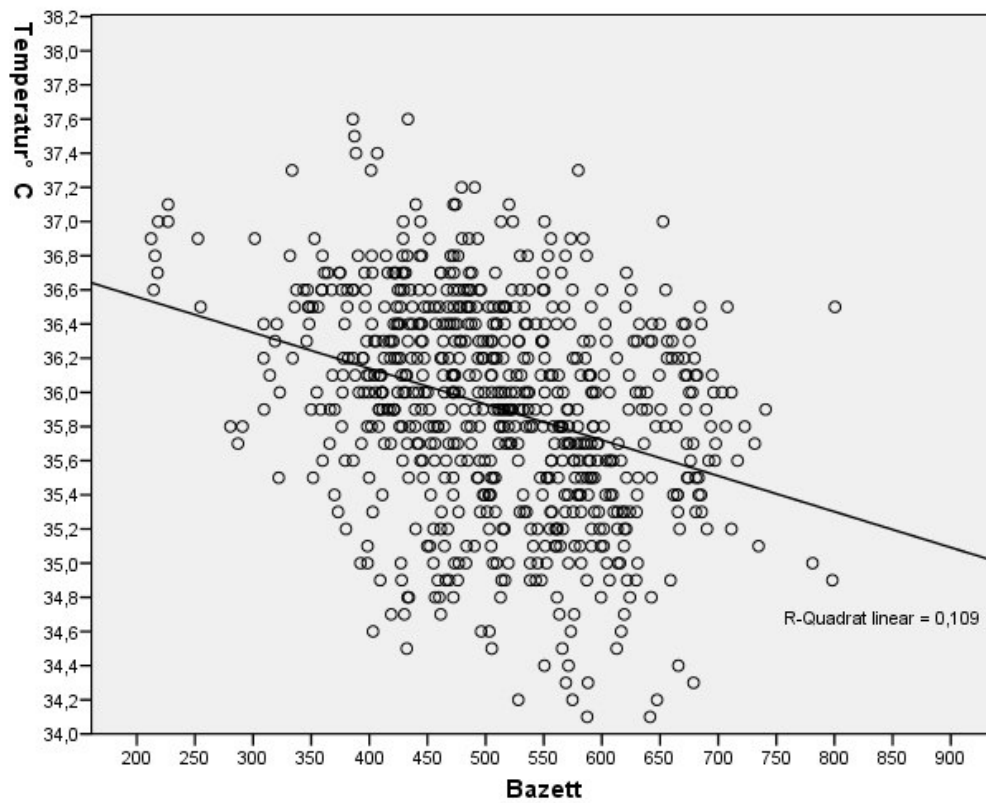
---

Den statistischen Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und QTc-Intervallen haben wir mit Streudiagrammen und Anpassungsgeraden überprüft. Man erkennt, dass die Werte gleichmäßig um die Anpassungsgeraden verteilt liegen. Der Verlauf der Anpassungsgeraden gibt einen Hinweis auf einen möglichen negativen linearen Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und QTc-Intervallen. Nachfolgend sind exemplarisch die Streudiagramme der Formel nach Bazett, für den Gesamt- und Kerndatensatz, dargestellt. Die übrigen Abbildungen zeigen ähnliche Ergebnisse und sind im Anhang aufgeführt.

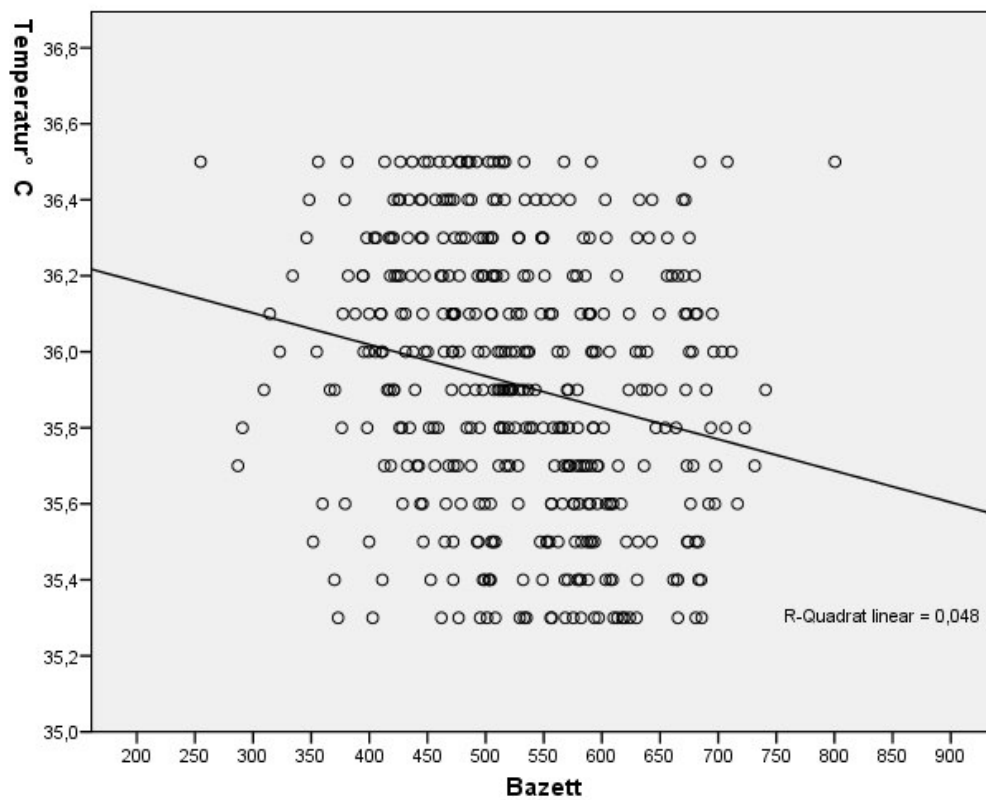


Abb. 3.4: Streudiagramme Gesamt- und Kerndatensatz (Bazett)

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz



## 3.6 lineare Korrelation

---

Die Korrelationskoeffizienten liegen im Gesamtdatensatz bei etwa -0.3 und im Kerndatensatz bei etwa -0.2. Die p-Werte liegen bei  $p \leq 0.001$ . Dies gilt für alle Formeln zur Frequenzkorrektur. Damit besteht im Gesamtdatensatz ein schwacher und im Kerndatensatz ein sehr schwacher negativer linearer Zusammenhang, die aber statistisch höchst signifikant sind. In den folgenden Tabellen sind die Korrelationskoeffizienten und die dazu gehörigen p-Werte dargestellt.

Tab. 3.5: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Bazett)

		Temperatur °C	Bazett
Bazett	Korrelation nach Pearson	-0.331(**)	1
	Signifikanz (1-seitig)	$p \leq 0.001$	
	N	712	712

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

Tab. 3.6: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Fridericia)

		Temperatur °C	Fridericia
Fridericia	Korrelation nach Pearson	-0.332(**)	1
	Signifikanz (1-seitig)	$p \leq 0.001$	
	N	712	712

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

Tab. 3.7: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Framingham)

		Temperatur °C	Framingham
Framingham	Korrelation nach Pearson	-0.312(**)	1
	Signifikanz (1-seitig)	$p \leq 0.001$	
	N	712	712

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

Tab. 3.8: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Bazett)

		Bazett	Temperatur °C
Bazett	Korrelation nach Pearson	1	-0.219(**)
	Signifikanz (1-seitig)		$p \leq 0.001$
	N	407	407

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

Tab. 3.9: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Fridericia)

		Fridericia	Temperatur °C
Fridericia	Korrelation nach Pearson	1	-0.217(**)
	Signifikanz (1-seitig)		$p \leq 0.001$
	N	407	407

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

Tab. 3.10: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Framingham)

		Framingham	Temperatur °C
Framingham	Korrelation nach Pearson	1	-0.191(**)
	Signifikanz (1-seitig)		$p \leq 0.001$
	N	407	407

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (1-seitig) signifikant

## 3.7 Residuenanalyse

---

Die Histogramme zeigen, dass die Residuen in etwa der Normalverteilungskurve folgen. Die P-P-Diagramme zeigen, dass die Werte in etwa dem Verlauf der Geraden folgen. Auch dies spricht für eine Normalverteilung. Die Streudiagramme zeigen eine gleichmäßige Verteilung um die Nullachse, dies spricht für eine zufällige Verteilung der Werte. Nachfolgenden haben wir exemplarisch die Residuenanalyse der Werte, die nach der Bazett Formel berechnet wurden, dargestellt. Die übrigen Abbildungen zeigen ähnliche Ergebnisse und sind im Anhang dargestellt.

Abb. 3.5: Residuenanalyse Gesamtdatensatz (Bazett)

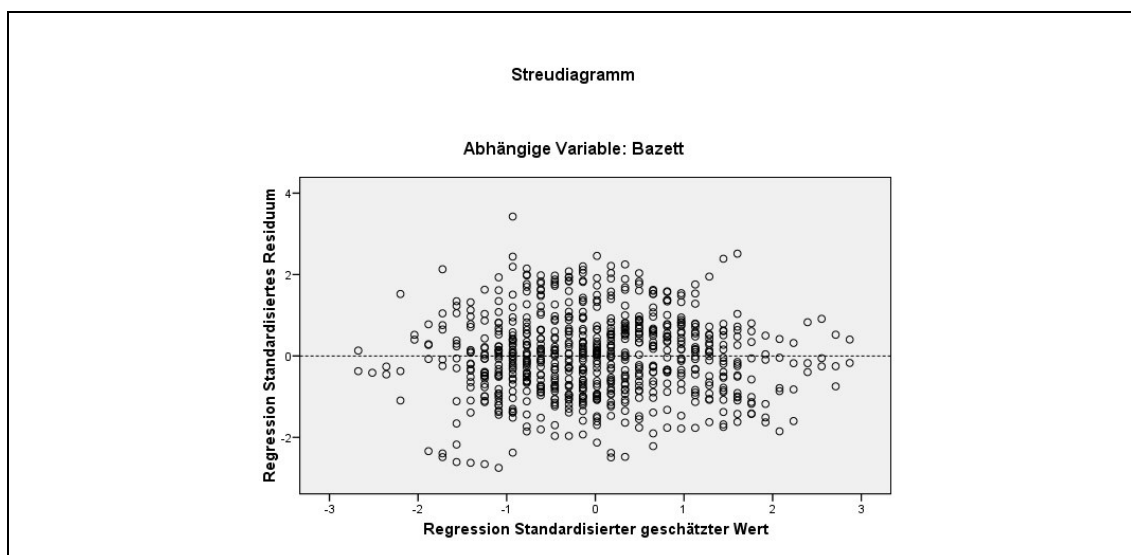
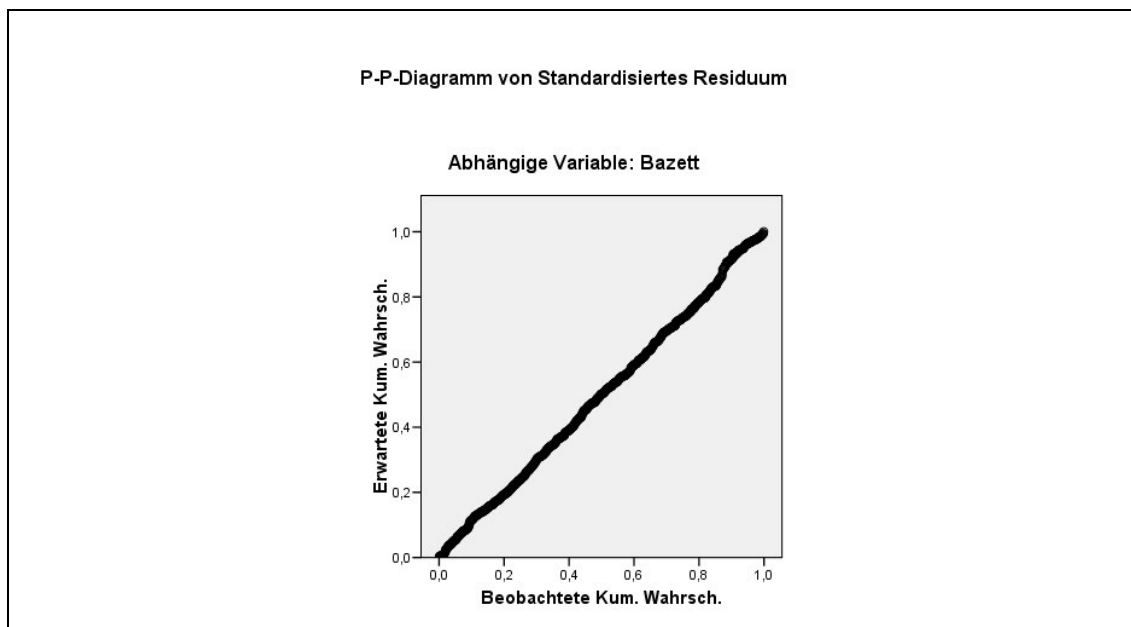
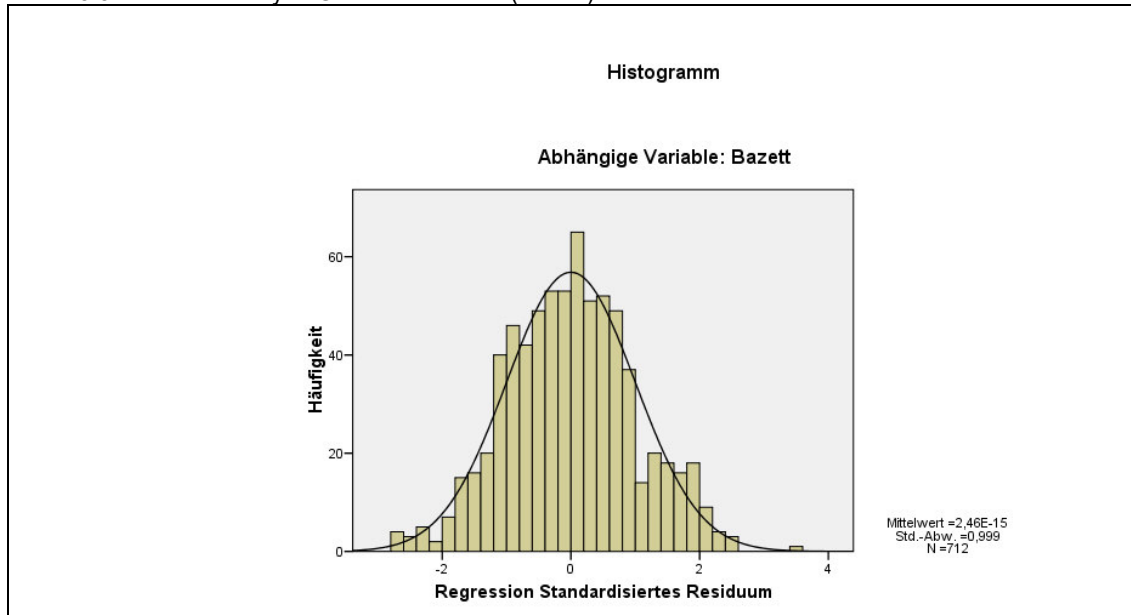
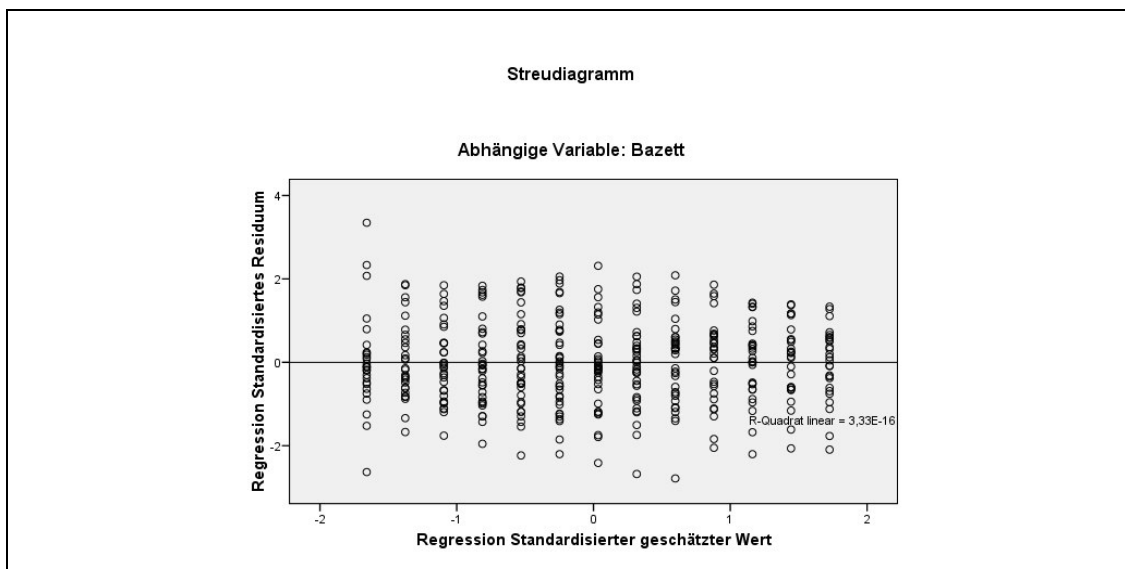
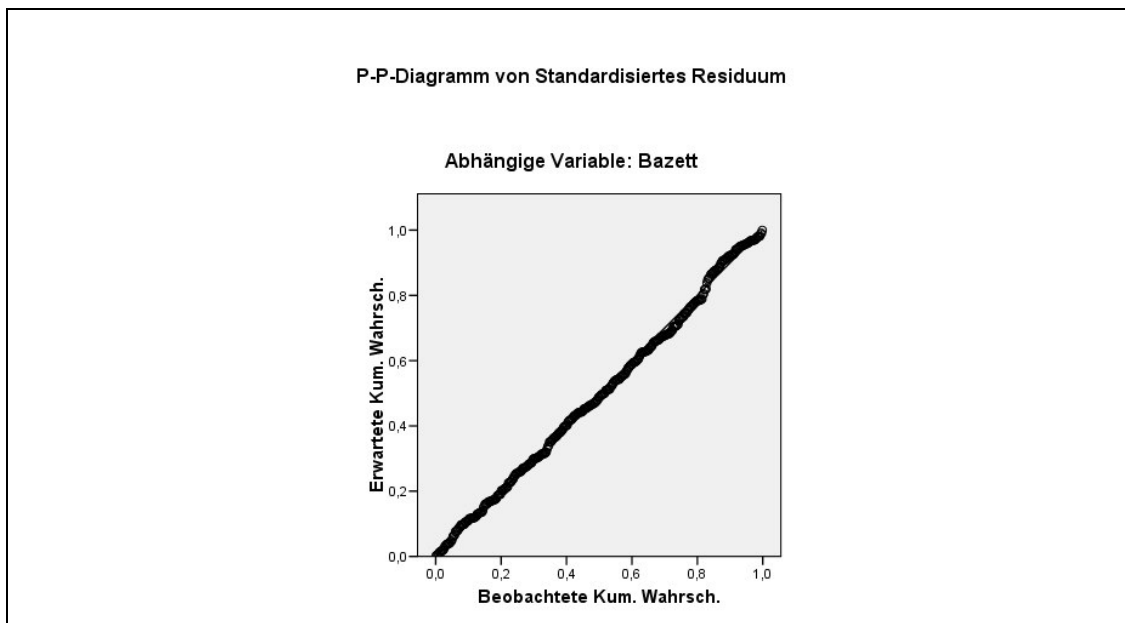
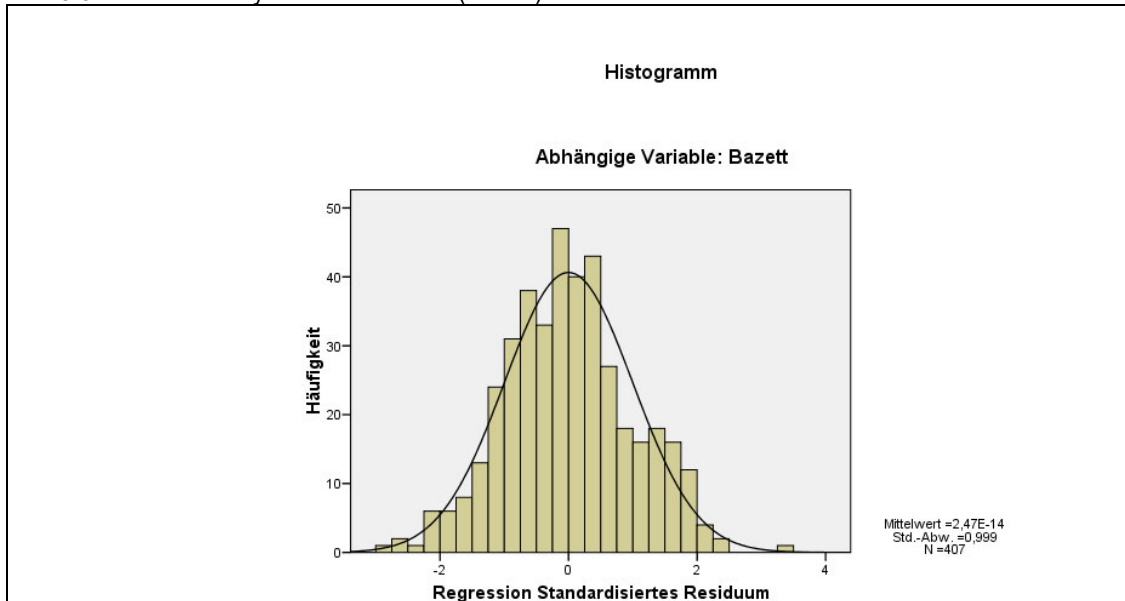


Abb. 3.6: Residuenanalyse Kerndatensatz (Bazett)



## 3.8 lineare Regressionsanalyse

---

Für eine lineare Regressionsanalyse müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Variablen müssen mindestens intervallskaliert sein.
2. Ausreißer sollten soweit wie möglich kontrolliert sein.
3. Die untersuchten Werte müssen normalverteilt sein.
4. Es muss ein linearer Zusammenhang bestehen.
5. Die Residuen müssen normalverteilt sein.
6. Die Streuung der Residuen sollte in etwa konstant sein.

Sowohl die Körpertemperatur, in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), als auch das QTc-Intervall, in Millisekunden (ms), entsprechen einem intervallskalierten Niveau. Die Kontrolle der Ausreißer haben wir durch die Erstellung des Kerndatensatzes erreicht und dies durch die Boxplotanalyse deutlich gemacht. Eine Normalverteilung konnten wir durch den KSA-Test, die Sichtprüfung und die Berechnung von Schiefe und Kurtosis nachweisen. Einen linearen Zusammenhang haben wir durch Streudiagramme mit Anpassungsgeraden und die Berechnung von Korrelationskoeffizienten darstellen können. Im Rahmen der Residuenanalyse haben wir eine Normalverteilung und eine gleichmäßige Streuung der Residuen festgestellt. Damit liegen die Voraussetzungen für eine lineare Regressionsanalyse vor. Nachfolgend werden die Ergebnisse vorgestellt.

### Modellzusammenfassung:

In der Modellzusammenfassung werden allgemeine Gütekriterien der Regressionsanalyse dargestellt. Es finden sich der Determinationskoeffizient (Bestimmtheitsmaß)  $R^2$  und der Standardfehler des Schätzers. In der folgenden Tabelle sind die berechneten Determinationskoeffizienten aufgeführt.

Tab. 3.11: Determinationskoeffizienten Gesamt- und Kerndatensatz

	<b>Gesamtdatensatz</b>	<b>Kerndatensatz</b>
<b>Bazett</b>	0.109 = 10.9%	0.048 = 4.8%
<b>Fridericia</b>	0.110 = 11.0%	0.047 = 4.7%
<b>Framingham</b>	0.097 = 9.7%	0.037 = 3.7%

### Varianzanalyse:

In der Varianzanalyse finden sich die F-Statistik und die dazugehörigen p-Werte. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 3.12: F-Werte Gesamt- und Kerndatensatz

	Gesamtdatensatz		Kerndatensatz	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	87.249	$\leq 0.001$	20.333	$\leq 0.001$
<b>Fridericia</b>	87.981	$\leq 0.001$	19.985	$\leq 0.001$
<b>Framingham</b>	76.390	$\leq 0.001$	15.384	$\leq 0.001$

### Regressionskoeffizienten:

Die Überprüfung der Regressionskoeffizienten wird mit Hilfe der t-Statistik durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind die t-Werte mit den dazugehörigen Signifikanzniveaus unserer Studie dargestellt.

Tab. 3.13: t-Werte Gesamt- und Kerndatensatz

	Gesamtdatensatz		Kerndatensatz	
	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	-9.339	$\leq 0.001$	-4.509	$\leq 0.001$
<b>Fridericia</b>	-9.380	$\leq 0.001$	-4.470	$\leq 0.001$
<b>Framingham</b>	-8.740	$\leq 0.001$	-3.922	$\leq 0.001$



## 3.9 Subgruppenanalysen

### 3.9.1 deskriptive Auswertung Subgruppen

Tab. 3.14: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse Operation

	Bypass	Klappenersatz	Bypass + Klappenersatz
Patientenzahl	30	12	8
QTc-Intervalle	458	128	126
M/F	24/6	6/6	6/2
Alter	65.3 ± 11.3	64.8 ± 11.6	73.3 ± 3.8
Kalium (3.6 - 4.8 mmol/l)	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.7
Kalzium (2.2 - 2.7mmol/l)	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.8 ± 0.9
Herzfrequenz (bpm)	50.3 ± 9.8	61.8 ± 20.6	52.9 ± 10.3
TEA	12	0	0
QTc VorEKG (ms)	424.84 ± 28.60	442.34 ± 21.63	428.40 ± 20.64
Temperatur (°C)	35.9 ± 0.6	36.0 ± 0.6	36.0 ± 0.7
Temperatur min. (°C)	34.1	34.7	34.2
Temperatur max. (°C)	37.6	37.4	37.6

#### QTc - Intervalle nach Bazett (ms)

Mittelwerte	519.60 ± 94.95	463.02 ± 109.43	516.98 ± 92.92
Minimum	280.41	212.30	318.77
Maximum	798.13	665.02	800.40
Verlängerung	91.03 ± 94.84	82.06 ± 90.26	113.17 ± 53.88

#### QTc - Intervalle nach Fridericia (ms)

Mittelwerte	500.82 ± 78.27	457.68 ± 92.79	502.30 ± 75.59
Minimum	285.73	240.78	338.43
Maximum	726.25	626.16	705.52
Verlängerung	75.32 ± 80.19	71.82 ± 73.65	98.60 ± 47.03

#### QTc - Intervalle nach Framingham (ms)

Mittelwerte	620.44 ± 51.39	603.34 ± 61.21	629.40 ± 46.01
Minimum	450.54	463.65	520.39
Maximum	755.43	719.07	712.01
Verlängerung	52.84 ± 52.08	51.67 ± 45.35	70.70 ± 35.49

Die deskriptive Auswertung zeigt, dass Patienten mit Bypassoperationen die größte Subgruppe bilden, gefolgt von Patienten mit Herzklappenoperationen und Patienten mit Kombinationen beider Operationen. Die Kaliumwerte liegen bei allen Gruppen innerhalb des Normbereichs. Die durchschnittliche Kalziumkonzentration liegt in den Gruppen mit Bypassoperationen und Klappenoperationen im Normbereich und in der Gruppe mit kombinierten Operationen minimal darüber. Die durchschnittliche Herzfrequenz liegt in den Gruppen mit Bypassoperationen und kombinierten Operationen bei ca. 50bpm. In der Gruppe mit Herzklappenoperationen bei ca. 60bpm. In keiner Gruppe lagen vor Beginn der Studie verlängerte QTc-Intervalle vor. Die durchschnittliche Körpertemperatur liegt in allen Subgruppen bei ca. 36.0°C.

Betrachtet man die durchschnittlichen Längen der QTc-Intervalle fällt auf, dass bei der Formel nach Bazett die Patienten mit Herzklappenersatz die kürzesten QTc-Intervalle haben, gefolgt von Patienten mit Kombination von Herzklappen- und Bypassoperation und Patienten mit alleiniger Bypassoperation. Bei den QTc-Intervallen, die nach den Formeln von Fridericia und Framingham berechnet wurden, haben die Patienten mit Herzklappenersatz die kürzesten QTc-Intervalle, gefolgt von den Patienten mit Bypassoperationen. Patienten mit Kombination beider Operationen haben bei beiden Formeln die längsten QTc-Intervalle. Die meisten QTc-Intervalle liegen deutlich über den Grenzwerten von 450ms für Männer und 470ms für Frauen und sind damit deutlich verlängert. Lediglich die QTc-Intervalle der Herzklappenpatienten, die nach der Formel von Bazett und Fridericia berechnet wurden, liegen knapp unter 470ms.

Die Verlängerungen der QTc-Intervalle sind, unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur, bei den Herzklappenpatienten am niedrigsten. Es folgen die Bypasspatienten und die Patienten mit Kombinationen beider Operationen. Die Verlängerungen der QTc-Intervalle liegen bei allen Gruppen über dem von uns festgelegten Mindestwert von 20ms.

Betrachtet man die Subgruppen getrennt nach den Formeln zur Frequenzkorrektur, hat die Formel nach Fridericia in allen Subgruppen die kürzesten QTc-Intervalle ergeben, gefolgt von der Formel nach Bazett und der Formel nach Framingham, mit den längsten QTc-Intervallen. Betrachtet man die QTc-Intervall Verlängerung entsprechend der Formeln zur Frequenzkorrektur fällt auf, dass bei der Formel nach Framingham die geringste Verlängerung zu finden ist, gefolgt von der Formel nach Fridericia und der Formel nach Bazett, mit den stärksten QTc-Intervall Verlängerungen.

Tab. 3.15: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse Geschlecht

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Patientenzahl</b>	36	14
<b>QTc-Intervalle</b>	540	172
<b>Alter</b>	65.9 ± 11.6	69.1 ± 7.8
<b>Kalium (3.6 - 4.8 mmol/l)</b>	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.3
<b>Kalzium (2.2 - 2.7 mmol/l)</b>	2.4 ± 0.5	2.4 ± 0.1
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	51.9 ± 13.6	55.9 ± 11.3
<b>TEA</b>	11	1
<b>QTc VorEKG (ms)</b>	422.35 ± 26.46	445.57 ± 20.66
<b>Temperatur (°C)</b>	35.8 ± 0.6	36.1 ± 0.5
<b>Temperatur min. (°C)</b>	34.1	34.9
<b>Temperatur max. (°C)</b>	37.6	37.6

<b>QTc - Intervalle nach Bazett (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	513.49 ± 100.38	494.75 ± 95.92
<b>Minimum</b>	212.30	280.41
<b>Maximum</b>	800.40	707.90
<b>Verlängerung</b>	98.69 ± 91.02	94.16 ± 74.14

<b>QTc - Intervalle nach Fridericia (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	496.05 ± 82.83	484.79 ± 79.91
<b>Minimum</b>	240.78	285.73
<b>Maximum</b>	726.25	655.07
<b>Verlängerung</b>	83.99 ± 74.20	87.76 ± 64.15

<b>QTc - Intervalle nach Framingham (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	618.37 ± 53.17	620.77 ± 52.36
<b>Minimum</b>	463.65	450.54
<b>Maximum</b>	755.43	727.46
<b>Verlängerung</b>	56.41 ± 49.37	75.67 ± 47.27

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt, dass wir in unserer Arbeit ca. doppelt so viele Männer wie Frauen haben. Die Frauen sind im Durchschnitt ca. 5 Jahre älter. Die Kalium- und Kalziumkonzentrationen sind jeweils im Normbereich. Die durchschnittliche Herzfrequenz beträgt bei den Männern  $51.9 \pm 13.6$  bpm und bei den Frauen  $55.9 \pm 11.3$  bpm. Die präoperativ bestimmten QTc-Intervalle sind bei Männern und Frauen im Normbereich. Die durchschnittliche Körpertemperatur liegt bei Männern und Frauen bei ca.  $36.0^{\circ}\text{C}$  und ist damit ebenfalls in Normbereich.

Die durchschnittlichen Längen der QTc-Intervalle der Männer sind bei den Formeln nach Bazett und Fridericia länger als die der Frauen, bei der Formel nach Framingham etwas kürzer. Die Werte liegen über unserem Grenzwert für ein verlängertes QTc-Intervall von 450ms für Männer und 470ms für Frauen.

Die durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle der Männer ist bei der Formel nach Bazett größer als bei den Frauen, bei den Formeln nach Fridericia und Framingham hingegen kleiner. Die Verlängerung der QTc-Intervalle liegt in beiden Gruppen über den 20ms, die wir im Rahmen der Fallzahlplanung als Mindestwert festgelegt haben.

Betrachtet man die Formeln zur Frequenzkorrektur stellt man fest, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Formel nach Fridericia die kürzesten QTc-Intervalle ergeben hat, gefolgt von den Formeln nach Bazett und Framingham. Die QTc-Intervall Verlängerungen sind, unabhängig vom Geschlecht, bei der Formel nach Framingham am kürzesten ausgeprägt, gefolgt von den Formeln nach Fridericia und Bazett.

Tab. 3.16: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse TEA

	<b>mit TEA</b>	<b>ohne TEA</b>
<b>Patientenzahl</b>	12	38
<b>QTc-Intervalle</b>	183	529
<b>M/F</b>	11/1	25/13
<b>Alter</b>	62.0 ± 11.58	68.2 ± 10.1
<b>Kalium (3.6 - 4.8 mmol/l)</b>	4.0 ± 0.2	3.9 ± 0.5
<b>Kalzium (2.2 - 2.7 mmol/l)</b>	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.5
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	46.3 ± 8.9	55.1 ± 13.7
<b>QTc VorEKG (ms)</b>	408.35 ± 25.29	436.93 ± 23.02
<b>Temperatur (°C)</b>	35.8 ± 0.6	35.9 ± 0.6
<b>Temperatur min. (°C)</b>	34.1	34.1
<b>Temperatur max. (°C)</b>	37.3	37.6

<b>QTc - Intervalle nach Bazett (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	564.92 ± 95.25	489.61 ± 93.63
<b>Minimum</b>	343.60	212.30
<b>Maximum</b>	798.13	800.40
<b>Verlängerung</b>	116.22 ± 113.71	91.49 ± 76.03

<b>QTc - Intervalle nach Fridericia (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	537.28 ± 77.41	478.12 ± 78.33
<b>Minimum</b>	354.10	240.78
<b>Maximum</b>	726.25	705.52
<b>Verlängerung</b>	98.95 ± 91.55	80.66 ± 63.90

<b>QTc - Intervalle nach Framingham (ms)</b>		
<b>Mittelwerte</b>	641.00 ± 48.44	611.32 ± 52.34
<b>Minimum</b>	529.95	450.54
<b>Maximum</b>	755.05	755.43
<b>Verlängerung</b>	68.37 ± 52.70	59.73 ± 48.45

In der Subgruppenanalyse nach thorakaler Epiduralanästhesie (TEA) haben wir 38 Patienten ohne TEA und 12 mit TEA verglichen. Die Patienten mit TEA sind im Durchschnitt ca. 6 Jahre jünger. Die Werte für Kalium und Kalzium sind in beiden Gruppen im Normbereich. In der Gruppe mit TEA liegt die Herzfrequenz bei  $46.3 \pm 8.9$  bpm, in der Gruppe ohne TEA bei  $55.1 \pm 13.7$  bpm. In beiden Gruppen lagen präoperativ keine verlängerten QTc-Intervalle vor.

Die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle ist in der Gruppe mit TEA, unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur, länger als in der Gruppe ohne TEA. Sämtliche Werte liegen oberhalb unserer Grenzwerte für ein verlängertes QTc-Intervall von 450ms für Männer und 470ms für Frauen. Damit liegen in beiden Gruppen, unabhängig von der verwendeten Formel zur Frequenzkorrektur, deutlich verlängerte QTc-Intervalle vor.

Die Verlängerung der QTc-Intervalle ist in der Gruppe mit TEA, unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur, deutlich stärker ausgeprägt als in der Gruppe ohne TEA. Die Verlängerung der QTc-Intervalle liegt bei beiden Gruppen über dem Mindestwert von 20ms.

Betrachtet man die Ergebnisse getrennt nach den Formeln zur Frequenzkorrektur fällt auf, dass die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle in beiden Gruppen bei der Formel nach Fridericia am kürzesten ist, gefolgt von der Formel nach Bazett und der Formel nach Framingham. Die Verlängerungen der QTc-Intervalle sind in beiden Gruppen bei der Formel nach Framingham am kürzesten, gefolgt von der Formel nach Fridericia und der Formel nach Bazett.

### 3.9.2 lineare Regressionsanalyse Subgruppen

#### Determinationskoeffizienten:

Der Determinationskoeffizient gibt an, wie viel Prozent der Varianz der abhängigen Variablen "QTc-Intervall" auf die Variable "Körpertemperatur" zurückgeht. Die Höhe der Werte erlaubt allerdings keine Aussage über die Güte des linearen Modells. Unterschiede zwischen den Subgruppen können aber Hinweise auf die Qualität des linearen Modells für die jeweilige Subgruppen geben. Nachfolgend sind die Determinationskoeffizienten aufgelistet.

Tab. 3.17: Determinationskoeffizienten Subgruppen

	<b>Bypass</b>	<b>Klappe</b>	<b>Bypass + Klappe</b>
<b>Bazett</b>	0.064 = 6.4%	0.247 = 24.7%	0.165 = 16.5%
<b>Fridericia</b>	0.058 = 5.8%	0.246 = 24.6%	0.207 = 20.7%
<b>Framingham</b>	0.035 = 3.5%	0.218 = 21.8%	0.359 = 35.9%

	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>
<b>Bazett</b>	0.120 = 12%	0.054 = 5.4%
<b>Fridericia</b>	0.119 = 11.9%	0.067 = 6.7%
<b>Framingham</b>	0.098 = 9.8%	0.119 = 11.9%

	<b>mit TEA</b>	<b>ohne TEA</b>
<b>Bazett</b>	0.04 = 4%	0.135 = 13.5%
<b>Fridericia</b>	0.034 = 3.4%	0.139 = 13.9%
<b>Framingham</b>	0.013 = 1.3%	0.130 = 13.0%

### Varianzanalyse:

Mit der F-Statistik haben wir überprüft, ob die Determinationskoeffizienten nur zufällig oder durch einen tatsächlichen statistischen Zusammenhang der Daten bedingt sind, also über die erhobenen Daten hinaus auch für die Grundgesamtheit gelten. Ist der F-Wert größer als 10 bedeutet dies, dass das lineare Modell den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable "QTc-Intervall" und der unabhängigen Variable "Körpertemperatur" in ausreichendem Maße erklärt. Die p-Werte zeigen die Wahrscheinlichkeit an, mit der der F-Wert das lineare Modell irrtümlich als brauchbar deklariert. In den folgenden Tabellen sind die F-Werte mit den entsprechenden p-Werten aufgelistet.

Tab. 3.18: Varianzanalyse Subgruppen

	<b>Bypass</b>		<b>Klappe</b>		<b>Bypass + Klappe</b>	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	31.368	≤ 0.001	41.274	≤ 0.001	24.578	≤ 0.001
<b>Fridericia</b>	28.297	≤ 0.001	41.095	≤ 0.001	32.463	≤ 0.001
<b>Framingham</b>	16.413	≤ 0.001	35.227	≤ 0.001	69.374	≤ 0.001

	<b>männlich</b>		<b>weiblich</b>	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	73.402	≤ 0.001	9.628	0.002
<b>Fridericia</b>	72.818	≤ 0.001	12.287	≤ 0.001
<b>Framingham</b>	58.694	≤ 0.001	22.861	≤ 0.001

	<b>mit TEA</b>		<b>ohne TEA</b>	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	7.615	0.006	82.216	≤ 0.001
<b>Fridericia</b>	6.335	0.013	84.756	≤ 0.001
<b>Framingham</b>	2.383	0.124	78.547	≤ 0.001



### Regressionskoeffizienten:

Zum Abschluss haben wir die Regressionskoeffizienten mit Hilfe der t-Statistik überprüft. Dabei wird überprüft, ob die Körpertemperatur tatsächlich einen Einfluss auf das QTc-Intervall hat. Ein t-Wert  $> |2|$  zeigt, dass der Koeffizient mit hoher Wahrscheinlichkeit einen großen Einfluss auf die abhängige Variable hat. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse dargestellt.

Tab. 3.19: t-Werte Subgruppen

	Bypass		Klappe		Bypass + Klappe	
	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	-5.601	$\leq 0.001$	-6.424	$\leq 0.001$	-4.958	$\leq 0.001$
<b>Fridericia</b>	-5.319	$\leq 0.001$	-6.411	$\leq 0.001$	-5.698	$\leq 0.001$
<b>Framingham</b>	-4.051	$\leq 0.001$	-5.935	$\leq 0.001$	-8.329	$\leq 0.001$

	männlich		weiblich	
	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	-8.568	$\leq 0.001$	-3.103	0.002
<b>Fridericia</b>	-8.533	$\leq 0.001$	-3.505	$\leq 0.001$
<b>Framingham</b>	-7.661	$\leq 0.001$	-4.781	$\leq 0.001$

	mit TEA		ohne TEA	
	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert
<b>Bazett</b>	-2.760	0.006	-9.067	$\leq 0.001$
<b>Fridericia</b>	-2.517	0.013	-9.206	$\leq 0.001$
<b>Framingham</b>	-1.544	0.124	-8.863	$\leq 0.001$

## 4. Diskussion

---

### 4.1 Hauptergebnisse

---

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung des Gesamt- und Kerndatensatzes konnten wir feststellen, dass die Verlängerung der QTc-Intervalle im Gesamtdatensatz wesentlich stärker ausgeprägt ist als im Kerndatensatz. Eine Verlängerung der QTc-Intervalle von mindestens 20ms wurde von uns als klinisch relevant festgelegt. Geringere Verlängerungen sind mit unserer Methodik nicht mehr sicher nachweisbar und in diesem Bereich nicht mehr von Messfehlern abzugrenzen. Im Gesamtdatensatz liegt die Verlängerung deutlich über 20ms, im Kerndatensatz deutlich darunter. Damit sind die Ergebnisse des Kerndatensatzes klinisch nicht relevant. Die Ursache könnte im engeren Temperaturbereich des Kerndatensatzes liegen. Die Verlängerung der QTc-Intervalle wird im Kerndatensatz weniger deutlich als im Gesamtdatensatz, da dort nur der mittlere Bereich der Temperaturverläufe betrachtet wird. Betrachtet man die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle fällt auf, dass die QTc-Intervalle im Kerndatensatz etwas länger sind als im Gesamtdatensatz. Die Ursache könnte ebenfalls im engeren Temperaturbereich des Kerndatensatzes liegen. Durch den engeren Beobachtungsbereich fehlen extreme Werte aus den Randbereichen, vor allem extrem kurze QTc-Intervalle.

Im Rahmen der statistischen Auswertung haben wir relativ schwache Korrelationskoeffizienten gefunden. Eine Ursache für die schwache Korrelation kann eine zu geringe Datenmenge sein. Wir verfügen zwar über eine relativ große Datenmenge (Gesamtdatensatz  $n = 712$ , Kerndatensatz  $n = 407$ ). Der Einfluss der Körpertemperatur auf das QTc-Intervall wird aber trotzdem nur wenig deutlich. Möglicherweise sind die QTc-Intervall Verlängerungen im untersuchten Temperaturbereich zu schwach ausgeprägt, um mit der vorhandenen Datenmenge eine stärkere Korrelation festzustellen. Der Korrelationskoeffizient des Kerndatensatzes ist deutlich schwächer als der des Gesamtdatensatzes, dies unterstützt unsere Vermutung. Der Kerndatensatz ist deutlich kleiner als der Gesamtdatensatz und repräsentiert einen engeren Temperaturbereich. Durch den kleineren Temperaturbereich im Kerndatensatz, werden die Verlängerungen der QTc-Intervalle mit abnehmender Temperatur möglicherweise weniger deutlich, als im Gesamtdatensatz.

Im Rahmen der linearen Regressionsanalyse haben wir zunächst die Determinationskoeffizienten bestimmt. Die Determinationskoeffizienten sind sowohl im Kern- als auch im Gesamtdatensatz sehr niedrig. Dies zeigt, dass das QTc-Intervall, neben der Körpertemperatur, auch durch andere Faktoren beeinflusst wird. Die Determinationskoeffizienten sind im Gesamtdatensatz ca. doppelt so hoch wie im Kerndatensatz. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der höheren Anzahl an QTc-Intervallen im Gesamtdatensatz. Damit wird der Einfluss der Körpertemperatur auf das QTc-Intervall im Gesamtdatensatz deutlicher als im Kerndatensatz. Die Einflüsse anderer Faktoren, die zusätzlich das QTc-Intervall beeinflussen, fallen weniger ins Gewicht. Anschließend haben wir in einer Varianzanalyse die F-Werte bestimmt. Alle ermittelten F-Werte liegen über 10. Die Signifikanzniveaus sind mit  $p \leq 0.001$  höchst signifikant. Damit konnten wir zeigen, dass die Regressionsgleichung eine hinreichende Erklärung für den Zusammenhang zwischen QTc-Intervall und Körpertemperatur gibt. Auffällig ist, dass die F-Werte im Gesamtdatensatz ca. viermal so hoch sind wie im Kerndatensatz. Offensichtlich entsprechen die Ergebnisse des Gesamtdatensatzes besser der Grundgesamtheit als die des Kerndatensatzes. Dies ist ein durchaus plausibles Ergebnis. Der Gesamtdatensatz umfasst die tatsächlichen Temperaturverläufe und die entsprechenden Veränderungen der QTc-Intervalle. Der Kerndatensatz besteht hingegen aus modifizierten Patientendatensätzen mit gleichen Temperaturverläufen. Er zeigt nur einen mittleren Ausschnitt der Verläufe von Temperatur und QTc-Intervallen. Zum Schluss haben wir die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe einer t-Statistik bestimmt. Die t-Werte sind negativ und liegen deutlich über dem Betrag von 2. Damit konnten wir zeigen, dass der Koeffizient "Körpertemperatur" einen signifikanten negativen Einfluss auf die abhängige Variable "QTc-Intervall" hat. Das Signifikanzniveau liegt bei allen Werten bei  $p \leq 0.001$  und ist damit höchst signifikant. Dies gilt für alle Formeln zur Frequenzkorrektur im Gesamt- und Kerndatensatz. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers vom Typ I (alpha Fehler) unter dem Wert von  $p \leq 0.05$  liegt, der zuvor von uns festgelegt wurde.

Wir konnten damit zeigen, dass eine milde intraoperative Hypothermie zu einer klinisch relevanten und statistisch höchst signifikanten Verlängerung des QTc-Intervalls führt. Dies konnten wir für den Gesamtdatensatz mittels einer linearen Regressionsanalyse nachweisen. Dieses Ergebnis findet sich in ähnlicher Weise bei allen verwendeten Formeln zur Frequenzkorrektur. Für den Kerndatensatz konnten wir ebenfalls eine statistisch höchst signifikante Verlängerung der QTc-Intervalle feststellen. Da die Verlängerung aber unter 20ms liegt, ist sie nach unserer Definition klinisch nicht relevant.

## 4.2 Subgruppenanalysen

---

In den Subgruppenanalysen haben wir den Zusammenhang zwischen QTc-Intervallen und Körpertemperatur getrennt nach Art der Operation, Geschlecht und thorakaler Epiduralanästhesie näher untersucht. In einigen Subgruppen liegt die Patientenzahl unter der Mindestanzahl von 25, die im Rahmen der Fallzahlplanung von uns berechnet wurde. Somit ist die Vergleichbarkeit der Subgruppen nicht sicher gegeben und die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind nicht in jedem Fall statistisch signifikant. Trotzdem haben wir uns für eine Subgruppenanalyse entschieden, da es möglicherweise bedeutende Unterschiede zwischen den Gruppen geben könnte. Wir hoffen damit mögliche Tendenzen für zukünftige Studienprojekte zu erkennen.

### 4.2.1 Ergebnisse Subgruppe Operation

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung konnten wir feststellen, dass sowohl die durchschnittlichen Längen als auch die durchschnittlichen Verlängerungen der QTc-Intervalle von der Art der Operation abhängig zu sein scheinen. Die Patienten mit Herzklappenersatz haben, bei allen Formeln zur Frequenzkorrektur, im Durchschnitt die kürzesten QTc-Intervalle. Bei zwei der drei Formeln zur Frequenzkorrektur (Fridericia und Framingham), haben die Bypass Patienten die zweit-längsten QTc-Intervalle und die Patienten mit den kombinierten Operationen die längsten QTc-Intervalle. Betrachtet man die Verlängerung der QTc-Intervalle in den einzelnen Gruppen fällt auf, dass die Patienten mit Herzklappenersatz die geringste QTc-Intervall Verlängerung haben, gefolgt von den Patienten mit Bypassoperationen und den Patienten mit kombinierten Operationen. Diese Ergebnisse sind unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur. Die Ursache für die unterschiedlichen Durchschnittslängen und Verlängerungen der QTc-Intervalle könnte in unterschiedlichen Zeitdauern vom Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Anschluss an die HLM liegen. Es könnte auch die Art der Operation selbst einen Einfluss auf die QTc-Intervalle haben.

Im Rahmen der statistischen Auswertung haben wir zunächst die Determinationskoeffizienten bestimmt. Wir haben in der Bypassgruppe deutlich niedrigere Determinationskoeffizienten als in den Gruppen mit Herzklappenoperationen und kombinierten Operationen gefunden. In der Gruppe mit kombinierten Operationen gibt es die deutlichsten Unterschiede zwischen den Formeln zur Frequenzkorrektur.

Anschließend haben wir mit einer Varianzanalyse die F-Werte bestimmt. Wir haben bei allen Operationsarten und bei allen Formeln zur Frequenzkorrektur F-Werte gefunden, die deutlich über 10 liegen. Sämtliche p-Werte liegen bei  $p \leq 0.001$  und zeigen damit statistisch höchst signifikante Ergebnisse an. Allerdings sind die F-Werte, abhängig von der Formel zu Frequenzkorrektur, recht unterschiedlich ausgeprägt. In der Gruppe der Bypasspatienten ist der F-Wert bei der Formel nach Bazett am höchsten, gefolgt von den Formeln nach Fridericia und Framingham. Im Gegensatz dazu, sind die F-Werte in der Gruppe mit den kombinierten Operationen bei der Formel nach Bazett am niedrigsten, gefolgt von den Formeln nach Fridericia und Framingham, die mit fast 70 die höchsten Werte haben. Bei den Patienten mit Herzklappenersatz sind die F-Werte, bei den Formeln nach Bazett und Fridericia, fast gleich groß und etwas höher als bei der Formel nach Framingham. Zum Schluss haben wir die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe der t-Statistik bestimmt. In der Subgruppenanalyse nach Operation liegen alle t-Werte deutlich über dem Betrag von 2. Sämtliche p-Werte liegen im Bereich von  $p \leq 0.001$  und zeigen damit statistisch höchst signifikante Ergebnisse an. Zwischen den verschiedenen Operationen und den Formeln zur Frequenzkorrektur konnten wir damit keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Lediglich der t-Wert bei der Formel nach Framingham in der Subgruppe mit den kombinierten Operationen ist deutlich niedriger als die übrigen Werte.

Wir konnten zeigen, dass ein intraoperatives Absinken der Körpertemperatur bei allen untersuchten Operationen zu einer statistisch höchst signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führt. Hinsichtlich der Formel zur Frequenzkorrektur zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

#### **4.2.2 Ergebnisse Subgruppe Geschlecht**

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung konnten wir feststellen, dass die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle vor Narkoseeinleitung bei den Männern kürzer war als bei den Frauen. Dies entspricht unseren Erwartungen, da die meisten Autoren davon ausgehen, dass Frauen physiologischer Weise längere QTc-Intervalle haben als Männer [Goldenberg et al. 2006 / Darpo et al. 2006 / Shipton 2005 / Charbit et al. 2005 / Lanjewar et al. 2004 / Durakovic et al. 2001]. Überraschend ist hingegen, dass die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle unter Hypothermie, bei den Formeln nach Bazett und Fridericia, bei den Männern länger ist als bei den Frauen. Lediglich bei der Formel nach Framingham sind die QTc-Intervalle bei den Frauen länger als bei den Männern.

Betrachtet man die durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle fällt auf, dass die Männer, bei den Formeln nach Fridericia und Framingham, geringere QTc-Intervall Verlängerungen haben als die Frauen. Lediglich bei der Formel nach Bazett ist die Verlängerung der QTc-Intervalle bei den Männern stärker als bei den Frauen. Zusammenfassend konnten wir also feststellen, dass die Männer mit kürzeren QTc-Intervallen als die Frauen gestartet sind, im Verlauf eine geringere QTc-Intervall Verlängerung erfahren haben aber unter Hypothermie im Durchschnitt trotzdem längere QTc-Intervalle entwickelt haben. Diese Ergebnisse erscheinen wenig plausibel. Geschlechterspezifische Unterschiede bei der Länge der QTc-Intervalle sind allerdings bekannt. Möglicherweise sind die festgestellten Unterschiede statistische Effekte, die durch die unterschiedlichen Größen der Gruppen bedingt sind.

Im Rahmen der statistischen Auswertung haben wir zunächst die Determinationskoeffizienten bestimmt. Bei der Subgruppenanalyse nach Geschlecht haben wir bei den Männern deutlich höhere Determinationskoeffizienten als bei den Frauen gefunden. Eine Ausnahme ist der Determinationskoeffizient bei der Formel nach Framingham, der bei den Frauen höher ist als bei den Männern. Anschließend haben wir mit einer Varianzanalyse die F-Werte bestimmt. Bei der Subgruppenanalyse nach Geschlecht, haben wir bei den Männern deutlich höhere F-Werte als bei den Frauen gefunden. Bei den Männern sind die F-Werte bei den Formeln nach Bazett und Fridericia mit ca. 73 fast gleich groß. Der F-Wert bei der Formel nach Framingham ist mit ca. 58 deutlich niedriger. Bei den Frauen ist der F-Wert bei der Formel nach Bazett mit knapp unter 10 am niedrigsten, gefolgt von den Formeln nach Fridericia und Framingham. Die p-Werte liegen bei den Männer, bei allen Formeln zur Frequenzkorrektur, bei  $p \leq 0.001$  und zeigen damit statistisch höchst signifikante Ergebnisse an. In der Subgruppe der Frauen liegt der p-Wert bei der Formel nach Framingham bei  $p \leq 0.001$  und ist damit statistisch höchst signifikant. Bei den Formeln nach Bazett und Fridericia liegen die p-Werte im Bereich von  $0.001 < p \leq 0.01$  und sind damit statistisch sehr signifikant. Zum Schluss haben wir die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe der t-Statistik bestimmt. Sämtliche t-Werte liegen über dem Betrag von 2. Die t-Werte der Männer liegen dabei deutlich unter denen der Frauen. Die p-Werte bei den Männern liegen im Bereich von  $p \leq 0.001$  und sind damit höchst signifikant. Bei den Frauen liegen die p-Werte bei den Formeln nach Bazett und Fridericia im Bereich von  $0.001 < p \leq 0.01$  und sind damit sehr signifikant. Der p-Wert bei der Formel nach Framingham liegt bei  $p \leq 0.001$  und ist damit höchst signifikant.

Wir konnten zeigen, dass eine intraoperative Hypothermie, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, zu einer QTc-Intervall Verlängerung führt und das dies unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur ist. Allerdings zeigt die lineare Regressionsanalyse bei den Männern etwas signifikantere Ergebnisse als bei den Frauen. Die Ursache liegt höchst wahrscheinlich in der größeren Anzahl der Männer. Die Ergebnisse sind bei den Männern, bei allen Formeln zur Frequenzkorrektur, statistisch höchst signifikant. Bei den Frauen sind die Ergebnisse bei den Formeln nach Bazett und Fridericia statistisch sehr signifikant und bei der Formel nach Framingham höchst signifikant. Dies bedeutet, dass es keinen wesentlichen qualitativen Unterschied zwischen den Formeln zur Frequenzkorrektur hinsichtlich des Geschlechts gibt.

#### **4.2.3 Ergebnisse Subgruppe TEA**

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung konnten wir feststellen, dass die durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle, unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur, in der Gruppe mit TEA deutlich höher ist als in der Gruppe ohne TEA. Auch die Verlängerung der QTc-Intervalle ist in der Gruppe mit TEA deutlich stärker als in der Gruppe ohne TEA. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis. Aus der Literatur ist bekannt, dass eine TEA zu einer thorakalen Sympathikolyse führt. Dies führt zu einem relativen Übergewicht des parasympathischen Nervensystems, was wiederum zu einer QTc-Intervall Verkürzung führen müsste [Owczuk et al. 2009 / Simeonova 2004 / Magnano et al. 2002]. Möglicherweise liegt die Ursache in der geringeren Anzahl der Patienten mit TEA.

Im Rahmen der statistischen Auswertung haben wir die Determinationskoeffizienten bestimmt. In der Subgruppenanalyse nach thorakaler Epiduralanästhesie (TEA) hat die Gruppe mit TEA deutlich niedrigere Determinationskoeffizienten als die Gruppe ohne TEA. In der Gruppe mit TEA gibt es deutliche Unterschiede zwischen den frequenzkorrigierenden Formeln. Anschließend haben wir mit einer Varianzanalyse die F-Werte bestimmt. Die F-Werte sind in der Gruppe mit TEA wesentlich niedriger als in der Gruppe ohne TEA. In der Gruppe ohne TEA liegen sämtliche F-Werte bei ca. 80, in der Gruppe mit TEA liegen sämtliche F-Werte deutlich unter 10. Alle p-Werte liegen in der Gruppe ohne TEA bei  $p \leq 0.001$  und sind damit statistisch höchst signifikant. In der Gruppe mit TEA liegt der p-Wert bei der Formel nach Framingham bei  $p > 0.05$  und ist damit nicht signifikant. Bei der Formeln nach Bazett liegt der p-Wert im Bereich von  $0.001 < p \leq 0.01$  und ist damit statistisch sehr signifikant.

Bei der Formel nach Fridericia liegt der p-Werte im Bereich von  $0.01 < p \leq 0.05$  und ist damit statistisch signifikant. Zum Schluss haben wir die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe der t-Statistik bestimmt. Die t-Werte liegen in der Gruppe ohne TEA, bei allen Formeln zur Frequenzkorrektur, deutlich über dem Betrag von 2. Die p-Werte liegen bei  $p \leq 0.001$  und sind damit statistisch höchst signifikant. In der Gruppe mit TEA liegen die t-Werte, bei den Formeln nach Bazett und Fridericia, knapp über dem Betrag von 2, bei der Formel nach Framingham darunter. Der p-Wert liegt bei der Formel nach Bazett im Bereich von  $0.001 < p \leq 0.01$  und ist damit sehr signifikant, bei der Formel nach Fridericia im Bereich von  $0.01 < p \leq 0.05$  und ist damit statistisch signifikant und bei der Formel nach Framingham bei  $p > 0.05$  und ist damit statistisch nicht signifikant.

Wir konnten zeigen, dass in der Gruppe ohne TEA eine intraoperative Hypothermie zu einer statistisch höchst signifikanten Verlängerung der QTc-Intervalle führt. Dies ist unabhängig von der Formel zur Frequenzkorrektur. In der Gruppe mit TEA konnten wir eine statistisch signifikante (Fridericia) bis sehr signifikante (Bazett) QTc-Intervall Verlängerung finden. Bei der Formel nach Framingham konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss feststellen. Die Ursache für die schlechteren Ergebnisse in der Gruppe mit TEA liegt wahrscheinlich in der geringeren Gruppengröße.

## **4.3 Vergleich der Formeln zur Frequenzkorrektur**

---

In einem Frequenzspektrum von 60bpm bis 90bpm besteht ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und QT-Intervall. Bei höheren oder niedrigeren Herzfrequenzen wird das QT-Intervall kürzer, als es der Frequenz bei einem linearen Zusammenhang entsprechen würde. Dies muss bei der Wahl der Formel zur Frequenzkorrektur beachtet und bei der Interpretation der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden. Für den klinischen Alltag gilt, dass bei Herzfrequenzen von 60 bis 90bpm im Sinusrhythmus unter Ruhebedingungen die meisten Formeln vergleichbare Ergebnisse liefern. Die durchschnittliche Herzfrequenz liegt bei unseren Patienten im Gesamtdatensatz bei  $52.9 \pm 13.2$ bpm und im Kerndatensatz bei  $50.4 \pm 10.6$ bpm. Damit liegt die durchschnittliche Herzfrequenz unter 60bpm. Die QT-Intervalle liegen damit in einem Bereich, in dem der Zusammenhang mit der Herzfrequenz nicht mehr linear ist. Dies hat möglicherweise Auswirkungen auf die Frequenzkorrektur, da die verwendeten Formeln nur im linearen Bereich optimale Ergebnisse liefern.



Wir haben die etablierten Formeln nach Bazett, Fridericia und Framingham verwendet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Formel nach Fridericia die kürzesten QTc-Intervalle ergeben hat, gefolgt von der Formel nach Bazett mit etwas längeren QTc-Intervallen. Die Formel nach Framingham ergab die längsten QTc-Intervalle. Dies gilt sowohl für den Gesamt- als auch den Kerndatensatz. Dies entspricht nicht unseren Erwartungen. Mit sinkender Herzfrequenz werden die QT-Intervalle länger. Die frequenzkorrigierten QTc-Intervalle sind im niedrigen Frequenzbereich kürzer als die QT-Intervalle. Die Formeln nach Bazett und Fridericia führen bei niedrigen Herzfrequenzen zu Unterkorrekturen der QT-Intervalle. Die so errechneten QTc-Intervalle sind damit etwas länger als die realen Werte. Die Formel nach Framingham führt bei niedrigen Herzfrequenzen zu Überkorrekturen der QT-Intervalle, die so errechneten QTc-Intervalle sind damit etwas kürzer als die realen Werte [Goldenberg et al. 2006]. Wir haben daher erwartet, dass die QTc-Intervalle die mit der Framingham Formel berechnet wurden, kürzer sein müssten, als die QTc-Intervalle die mit der Bazett und Fridericia Formel berechnet wurden. Allerdings ist das Gegenteil der Fall. Betrachtet man die durchschnittlichen Verlängerungen der QTc-Intervalle fällt auf, dass im Gesamtdatensatz die Verlängerung der QTc-Intervalle, bei der Formel nach Framingham, am geringsten ausgeprägt ist. Es folgen die Formeln nach Fridericia und Bazett. Im Kerndatensatz hat die Formel nach Fridericia die geringste Verlängerung der QTc-Intervalle gezeigt, knapp gefolgt von den Formeln nach Framingham und Bazett.

In unserer Studie zeigten sich damit deutliche formelspezifische Unterschiede bei den durchschnittlichen Längen und den durchschnittlichen Verlängerungen der QTc-Intervalle. Es scheint einen formelspezifischen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Länge und der durchschnittlichen Verlängerung der QTc-Intervalle zu geben. Umso länger die QTc-Intervalle bei einer Formel sind, umso geringer scheinen die Verlängerungen der QTc-Intervalle bei dieser Formel auszufallen. Am deutlichsten wird dies bei der Formel nach Framingham. Hier besteht unserer Meinung nach weiterer Forschungsbedarf um zu untersuchen, ob es Zusammenhänge zwischen der durchschnittlichen Länge und der durchschnittlichen Verlängerung der QTc-Intervalle gibt und in wieweit Unterschiede zwischen den Formeln zur Frequenzkorrektur bestehen. Möglicherweise sind dies Effekte, die durch die unterschiedlichen mathematischen Konzepte der Formeln zur Frequenzkorrektur bedingt sind.

Tab. 4.1: durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle

Formel	Gesamtdatensatz	Kerndatensatz
Fridericia	493.33 ± 82.22ms	509.62 ± 76.61ms
Bazett	508.96 ± 99.58ms	528.90 ± 93.40ms
Framingham	618.95 ± 52.95ms	628.40 ± 49.57ms

Tab. 4.2: durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle

Formel	Gesamtdatensatz	Kerndatensatz
Framingham	61.81 ± 49.09ms (p ≤ 0.001)	15.23 ± 34.31ms (p ≤ 0.001)
Fridericia	85.05 ± 70.90ms (p ≤ 0.001)	14.77 ± 59.96ms (p ≤ 0.001)
Bazett	97.43 ± 85.91ms (p ≤ 0.001)	16.95 ± 75.54ms (p ≤ 0.001)

## 4.4 Vergleich mit pharmakologischen Studien

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass eine milde intraoperative Hypothermie zu einer signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führt. Wir haben unsere Ergebnisse mit pharmakologischen Studien verglichen. Die Bestimmung von QT- und QTc-Intervallen, als Risikofaktor für TdP-Tachykardien, hat bei pharmakologischen Studien eine lange Tradition und wird im Rahmen von Zulassungsverfahren neuer Medikamente standardmäßig durchgeführt. Wir wollten auf diese Weise den Stellenwert, der von uns festgestellten QTc-Intervall Verlängerung, realistisch einschätzen. Zu den Medikamentengruppen, die klassischer Weise das QT- bzw. QTc-Intervall verlängern können, gehören Antiarrhythmika, Antibiotika, Antimykotika, Antihistaminika, Antiasthmatica, Prokinetika, Psychopharmaka und kardiovaskulär wirksame Medikamente. Anästhetika und Opioide können ebenfalls eine QT- bzw. QTc-Intervall Verlängerung auslösen [de Ponti 2002]. Auch andere Medikamente, die häufig in der Anästhesie eingesetzt werden, können eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen. So konnten Moffett et al. [2015], Lee JH et al. [2014], Hafermann et al. [2011] und Charbit et al. [2008 und 2005] zeigen, dass Droperidol und Ondansetron, die zur Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) nach einer Allgemeinanästhesie häufig eingesetzt werden, zu einer QTc-Intervall Verlängerung führen. Nagele et al. [2012] konnten in einer Untersuchung an 469 Patienten mit größeren nicht-herzchirurgischen Operationen nachweisen, dass verschiedene perioperativ verabreichte Medikamente ebenfalls zu einer QTc-Intervall Verlängerung führen können. Zudem wurde eine Reihe von Medikamenten, wie der Wirkstoff Levacetylmethadol, wegen des erhöhten Risikos für TdP-Tachykardien vom Markt genommen [EMA 2001].

Tab. 4.3: medikamentös induzierte QTc-Intervall Verlängerung

<b>Autor</b>	<b>QTc-Verlängerung</b>	<b>Substanz</b>
Moffett et al. [2015]	20 ± 6ms	Ondansetron
Lee JH et al. [2014]	25.4 ± 6.8ms	Ondansetron
Nagele et al. [2012]	23 ± 26ms	perioperativ verabreichte Medikamente
Hafermann et al. [2011]	19.3 ± 18 ms	Ondansetron
Charbit et al. [2008]	25 ± 8ms	Droperidol
Charbit et al. [2008]	17 ± 10ms	Ondansetron
Charbit et al. [2005]	17 ± 9ms	Droperidol
Charbit et al. [2005]	20 ± 13ms	Ondansetron

In unserer Studie konnten wir eine mindestens vergleichbare, zum Teil sogar eine deutlich stärkere, QTc-Intervall Verlängerung feststellen, als bei den aufgeführten Medikamenten. Darüber hinaus liegt die von uns festgestellte intraoperative QTc-Intervall Verlängerung deutlich über 5ms. Nach der ICH E14 Leitlinie besteht ab diesem Wert ein erhöhtes Risiko für TdP-Tachykardien [ICH 2005]. Damit stellt eine intraoperative Hypothermie ein wesentlich höheres Risiko zur Entwicklung von TdP-Tachykardien dar, als Medikamente mit QTc-Intervall verlängerndem Effekt. Damit wird deutlich, dass die intraoperative Hypothermie ein bedeutender Risikofaktor für die Sicherheit und die Prognose der Patienten ist. Dieser wird in der Anästhesie jedoch zum Teil stark unterschätzt [Torossian et al. 2007].

## **4.5 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien**

### **4.5.1 EKG-Veränderungen**

EKG-Veränderungen können die korrekte Messung des QT-Intervalls beeinträchtigen und Ausdruck eines LQTS sein. Daher haben wir entsprechende Patienten aus unserer Studie ausgeschlossen. EKG-Veränderungen, die zum Ausschluss geführt haben, waren Vorhofflimmern oder -flattern und das gehäufte Auftreten von ventrikulären oder supraventrikulären Extrasystolen (> 10/min). Weitere Ausschlusskriterien waren QRS-Komplexe > 120ms, negatives T in mehr als 3 Ableitungen, U-Wellen und implantierte Herzschrittmacher bzw. Defibrillatoren.

### **4.5.2 QTc-Intervall Verlängerung**

Um Grenzwerte für ein verlängertes QTc-Intervall zu definieren, haben wir uns an den Arbeiten von Lanjewar et al. [2004] und Goldenberg et al. [2006] orientiert. Die von uns festgelegten Grenzwerte der QTc-Intervalle sind QTc > 450ms für Männer und QTc > 470ms für Frauen. Die Grenzwerte wurden mit dem EKG vom Vortag oder dem ersten EKG vor Narkoseeinleitung am Operationstag überprüft. Patienten mit längeren QTc-Intervallen, bei denen klinisch oder anamnestisch kein Hinweis auf angeborene oder erworbene LQTS bestand, wurden trotzdem in die Studie eingeschlossen, da ein verlängertes QTc-Intervall auch Ausdruck einer kardialen Grunderkrankung sein kann [Zhang et al. 2011a und 2011b / Maebuchi et al. 2010 / Dekker et al. 2004 / Lehmann et al. 2003 / Robbins et al. 2003 / de Bruyne et al. 1999 / Elming et al. 1998].

### **4.5.3 long-QT-Syndrome (LQTS)**

Patienten mit vermutetem oder diagnostiziertem LQTS wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Ein LQTS ist prädisponierend für TdP-Tachykardien. Man unterscheidet eine angeborene von einer erworbenen Form. Das angeborene LQTS ist eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Veränderungen des QTc-Intervalls. Es kommt zu einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation durch veränderte Ionenkanäle. Nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt werden mehrere Unterformen unterschieden. 6% bis 12% der Patienten haben in Ruhe ein normales QTc-Intervall, darüber hinaus können abnorme T- und U-Wellen auftreten. Dies erschwert die Diagnostik mittels EKG erheblich. Darüber hinaus ist die klinische Symptomatik höchst unspezifisch. Sie reicht von leichtem Schwindel und Synkopen über Arrhythmien bis zum Auftreten von Kammerflimmern. Eine sichere Diagnose ist daher mit klinischen Parametern kaum zu stellen. Allerdings kann die Wahrscheinlichkeit eines angeborenen LQTS ermittelt werden. Dazu haben wir die Diagnosekriterien von Schwartz et al. [1993 und 1985] genutzt. Diese Kriterien wurden erstmals im Jahr 1985 veröffentlicht und aufgrund neuer Erkenntnisse im Jahr 1993 überarbeitet. Es werden diagnostische Kriterien benannt, die Hinweise auf ein angeborenes LQTS geben können. Den einzelnen Kriterien werden Punktwerte zugeordnet und diese anschließend addiert. Mit der ermittelten Gesamtpunktzahl kann dann die Wahrscheinlichkeit eines LQTS eingeschätzt werden.

Tab. 4.4: LQTS Diagnosekriterien [Schwartz et al. 1993]

<b>Diagnosekriterien</b>	<b>Punkte</b>
EKG-Veränderungen:	
A: QTc-Intervall Länge (nach Bazett)	
≥ 480ms	3
460 - 470ms	2
450ms (nur Männer)	1
B: Torsade de Pointes	2
C: wechselnde T-Wellen	1
D: eingekerbte T-Wellen in drei Ableitungen	1
E: niedrige Herzfrequenz für das Alter (nur Kinder)	0.5
klinische Anamnese:	
A: Synkopen	
unter Stress	2
ohne Stress	1
B: angeborene Taubheit	0.5
familiäre Anamnese:	
A: Familienmitglieder mit diagnostiziertem LQTS	1
B: unklarer plötzlicher Herztod im Alter < 30 bei Familienmitgliedern	0.5

<b>Wahrscheinlichkeit eines LQTS:</b>	<b>Summe</b>
kein bis geringes Risiko	0 - 1
mittleres Risiko	2 - 3
hohes Risiko	ab 4

Ein QTc-Intervall über 480ms hat die meisten Punkte, ist aber alleine nicht beweisend für ein LQTS, da ein LQTS mit wechselnden Längen der QTc-Intervalle einhergehen kann. Die Kriterien TdP-Tachykardien und Synkopen unter Stress schließen sich gegenseitig aus, da TdP-Tachykardien auch die Ursache für die Synkopen sein können. Ebenso dürfen keine Punkte bei gesicherten TdP-Tachykardien eingerechnet werden, wenn der Patient QTc-Intervall verlängernde Medikamente einnimmt. Das Kriterium der niedrigen Herzfrequenz für das Alter gilt nur für Kinder. Die wechselnden T-Wellen sind definiert, als ein regelmäßiger Wechsel in Amplitude oder Polarität bei zwei unterschiedlich konfigurierten T-Wellen. Dabei muss das RR-Intervall unverändert bleiben.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich keine Patienten mit mehr als vier Punkten. Damit lag bei keinem Patienten ein hohes Risiko für ein angeborenes LQTS vor. 10 Patienten hatten ein QTc-Intervall  $\geq 480\text{ms}$  und bekamen damit jeweils drei Punkte. 13 männliche Patienten hatten ein QTc-Intervall  $\geq 450\text{ms}$  und erhielten jeweils einen Punkt. Wie oben schon erwähnt, ist eine alleinige QTc-Intervall Verlängerung aber nicht ausreichend um den Verdacht auf ein LQTS begründen zu können. Bei diesen Patienten waren keine weiteren Diagnosekriterien zutreffend und darüber hinaus weder klinisch noch anamnestisch Hinweise auf ein angeborenes LQTS zu finden. Wir konnten die Wahrscheinlichkeit eines angeborenen LQTS bei diesen Patienten daher als gering einschätzen und sie in die Studie einschließen. Das verlängerte QTc-Intervall wurde in diesen Fällen aus Ausdruck der kardialen Grunderkrankung gewertet.

Ein erworbenes LQTS entsteht häufig durch Störungen des Elektrolythaushaltes, wie sie bei chronischer Niereninsuffizienz oder bei Diuretika-einnahme auftreten können. Eine andere häufige Ursache ist die Einnahme QTc-Intervall verlängernder Medikamente oder ein beeinträchtigter Abbau. Es kommt zu einer Blockade spezifischer kardialer Kaliumkanäle. Dies führt zu einer umgekehrt frequenzabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls, durch Verlängerung der Repolarisationsdauer. Von Bedeutung sind, neben der Art der Substanz, auch die Dosierung, Komedikationen, Elektrolytveränderungen und Komorbiditäten. Auch Drogen und Toxine können zu einem erworbenen LQTS führen. Andere Erkrankungen, wie Subarachnoidalblutungen, Schlaganfälle, Schilddrüsenunterfunktionen, Hypothermie, Erkrankungen des autonomen Nervensystems, akute Koronarsyndrome und HIV-Infektionen, können das QTc-Intervall ebenfalls beeinflussen [Shipton 2005]. Um das Risiko eines erworbenen LQTS weitestgehend ausschließen zu können, wurden entsprechende Patienten im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen.

#### **4.5.4 Einfluss QTc-Intervall verlängernder Medikamente**

Zu den Medikamentengruppen, die das QTc-Intervall verlängern können, gehören Antiarrhythmika, Antibiotika, Antimykotika, Antihistaminika, Antiasthmatica, Prokinetika, Psychopharmaka und kardiovaskulär wirksame Medikamente. Auch Anästhetika und Opiode können ursächlich für eine QTc-Intervall Verlängerung sein [de Ponti 2002]. Patienten, die QTc-Intervall verlängernde Medikamente eingenommen haben, wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Als Grundlage dafür dienten die Listen des QT Drug Lists Advisory Board des Arizona Centre for Research on Therapeutics (AzCERT) der University of Arizona (Anm.: die Daten des AzCERT werden über CredibleMeds® veröffentlicht).

Dabei werden die Medikamente in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst Substanzen mit bekanntem Risiko für TdP-Tachykardien. Bei korrekter Anwendung kommt es nachweislich zu QTc-Intervall Verlängerungen und einem erhöhten Risiko für TdP-Tachykardien. In der zweiten Gruppe sind Medikamente, bei denen ein Risiko für TdP-Tachykardien zwar wahrscheinlich aber noch nicht nachgewiesen ist. Diese Medikamente führen bei korrekter Anwendung ebenfalls nachweislich zu einer QTc-Intervall Verlängerung. Es gibt aber noch keine ausreichende Evidenz für ein erhöhtes Risiko von TdP-Tachykardien. Die dritte Gruppe umfasst Medikamente, die normalerweise keinen Einfluss auf das QTc-Intervall haben. Allerdings kommt es unter bestimmten Bedingungen (z.B. Überdosierung, Hypokaliämie, Interaktionen mit anderen Medikamenten, angeborenem LQTS) nachweislich zu einem erhöhten Risiko für TdP-Tachykardien. Die vierte Gruppe umfasst Medikamente, die bei angeborenem LQTS nicht eingenommen werden sollten. Diese Kategorie enthält zum Teil Medikament aus den ersten drei Gruppen. Darüber hinaus werden weitere Medikamente aufgeführt, bei denen keine QTc-Intervall Verlängerungen bekannt sind, die aber aufgrund ihres Wirkungsmechanismus theoretisch zu Arrhythmien führen könnten und damit möglicherweise TdP-Tachykardien bei Patienten mit angeborenem LQTS auslösen könnten [AzCERT 2016].

#### **4.5.5 Einfluss von Herzglykosiden**

Patienten, die Herzglykoside eingenommen haben, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Herzglykoside können Störungen der Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung verursachen. Dies kann zu Verkürzungen der QTc-Intervalle führen. Darüber hinaus können Abflachungen oder Negativierungen der T-Wellen entstehen, was die korrekte Bestimmung der QTc-Intervalle erschweren kann. Herzglykoside führen darüber hinaus zu muldenförmigen Senkungen der ST-Strecken und Verlängerungen der PQ-Intervalle [Hornestam et al. 1999].

#### **4.5.6 Elektrolytveränderungen**

Patienten mit veränderten Elektrolytwerten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Grundsätzlich wurden alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, wegen der Gefahr möglicher Elektrolytverschiebungen, ausgeschlossen. Als Normwerte haben wir folgende Werte festgelegt: Kalzium 2.2mmol/l bis 2.7mmol/l, Kalium 3.6mmol/l bis 4.8mmol/l. Kalium und Kalzium sind die wichtigsten Elektrolyte im Zusammenhang mit QTc-Intervall Veränderungen. Eine Hyperkaliämie kann zu QTc-Intervall Verkürzungen führen, außerdem kann es zu Veränderungen der T-Wellen kommen.

Dies kann zu einer Fehlinterpretation des Endes des QT-Intervalls führen. Eine Hypokaliämie ist die häufigste Ursache für ein erworbenes LQTS. Die QTc-Intervall Veränderungen durch Hypo- bzw. Hyperkaliämie werden durch Verlängerung bzw. Verkürzung der Repolarisationsdauer hervorgerufen. Eine Hyperkalzämie führt zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls, eine Hypokalzämie zu einer Verlängerung. Diese Veränderungen beruhen hauptsächlich auf Veränderungen der ST-Strecke. Magnesium hat keinen direkten Einfluss auf das QTc-Intervall, allerdings führen Veränderungen des Magnesiumspiegels meistens auch zu Veränderungen des Kaliumspiegels. Veränderungen des Natriumspiegels haben ebenfalls keinen direkten Einfluss auf das QTc-Intervall, können aber bereits bestehende EKG-Veränderungen verstärken [van Mieghem et al. 2004].

## **4.6 methodische Limitationen**

---

### **4.6.1 Patientenkollektiv**

Unser Patientenkollektiv besteht aus Patienten mit kardialen Vorerkrankungen. Kardiale Vorerkrankungen können selbst zu einer Verlängerung der QTc-Intervalle führen [Zhang et al. 2011a und 2011b / Maebuchi et al. 2010 / Dekker et al. 2004 / Lehmann et al. 2003 / Robbins et al. 2003 / de Bruyne et al. 1999 / Elming et al. 1998]. Darüber hinaus haben solche Patienten häufig veränderte T-Wellen. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der korrekten Messung des QT-Intervalls führen [Mc Laughlin et al. 1996 und 1995]. Ebenso kann die Hypothermie selbst zu EKG-Veränderungen führen, die die korrekte Messung des QT-Intervalls beeinträchtigen können [Mallet 2002]. Schuit et al. [1998] konnten zeigen, dass sich auch der physische Trainingszustand bei älteren Patienten auf das QTc-Intervall auswirkt. Grundsätzlich besteht eine Abhängigkeit der Körpertemperatur von Geschlecht und Tageszeit. Um eine mögliche Verfälschung unserer Messergebnisse zu kontrollieren, haben wir unsere Untersuchungen nur tagsüber zu den regulären Arbeitszeiten im OP durchgeführt. Um den Einfluss des Geschlechts auf die Körpertemperatur zu kontrollieren, haben wir Männer und Frauen in einer Subgruppenanalyse getrennt ausgewertet. Wir haben die Auswahl unseres Patientenkollektivs mit größter Sorgfalt durchgeführt, um eine hohe Datenqualität zu erreichen. Allerdings lassen sich systematische Verfälschungen, die in der Art des Patientenkollektivs selbst liegen, nicht vollständig vermeiden.



#### 4.6.2 Anästhetika

Wir haben den Einfluss der Anästhetika, die wir verwendet haben, auf das QT- bzw. QTc-Intervall genauer untersucht (siehe Kapitel 1.7.4: Einfluss von Anästhetika). Für Rocuronium und Sufentanil konnten keine Studien gefunden werden, die einen QT- oder QTc-Intervall verlängernden Effekt gezeigt haben. Wir konnten nur eine Studie finden, die eine Veränderung der QTc-Intervalle nach Midazolamgabe gezeigt hat [Saarnivaara et al. 1990]. Wir konnten ebenfalls nur eine Studie finden, die einen QT-Intervall verlängernden Effekt von Etomidat gezeigt hat [Erdil et al. 2009]. Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage, halten wir einen QT- bzw. QTc-Intervall verlängernden Effekt von Etomidat und Midazolam für eher unwahrscheinlich. Wir konnten sechs Studien finden, die einen QTc-Intervall verlängernden Effekt von Sevofluran nachweisen konnten. Lee JH et al. [2014] konnten eine QTc-Intervall Verlängerung von  $18.7 \pm 24.45\text{ms}$  feststellen, Whyte et al. [2007] konnten eine QTc-Intervall Verlängerung von  $41.5 \pm 13.5\text{ms}$  feststellen. Beide Studien sind allerdings Untersuchungen an Kindern, bei denen deutlich höhere Sevoflurankonzentrationen als bei unseren Patienten verwendet wurden. Kleinsasser et al. [2001] und Kuenszberg et al. [2000] konnten eine Verlängerung von  $42 \pm 18.5\text{ms}$  bzw.  $25 \pm 5.5\text{ms}$  feststellen. Allerdings waren die Zeiträume der Sevofluranzufuhr in diesen Arbeiten wesentlich geringer als in unserer Studie. Darüber hinaus sind in beiden Studien nur weibliche Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen untersucht worden. Kleinsasser et al. [2000] konnten eine Verlängerung von  $26 \pm 4.5\text{ms}$  feststellen. Dabei handelt es sich ebenfalls nur um weibliche Patienten, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Paventi et al. [2001] konnten eine Verlängerung von  $27 \pm 6\text{ms}$  feststellen. Allerdings wurden Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen explizit ausgeschlossen. Das Ausmaß der festgestellten QTc-Intervall Verlängerung durch Sevofluran variiert stark in den vorgestellten Studien. Dauer der Zufuhr, Dosierungen und Patientenkollektive unterschieden sich stark von unserer Arbeit. Der Einfluss von Sevofluran auf unsere Ergebnisse lässt sich daher nicht sicher quantifizieren. Aufgrund der geringen Konzentrationen, die wir verwendet haben, schätzen wir den Einfluss von Sevofluran auf das QTc-Intervall bei unseren Patienten als gering ein.

Tab. 4.5: QTc-Intervall Verlängerung Sevofluran

<b>Autor</b>	<b>QTc-Verlängerung</b>	<b>Substanz</b>
Lee JH et al. 2014	18.7 ± 24.45ms	Sevofluran
Whyte et al. 2007	41.5 ± 13.5ms	Sevofluran
Paventi et al. 2001	27 ± 6ms	Sevofluran
Kleinsasser et al. 2001	42 ± 18.5ms	Sevofluran
Kleinsasser et al. 2000	26 ± 4.5ms	Sevofluran
Kuenszberg et al. 2000	25 ± 5.5ms	Sevofluran

### 4.6.3 Laryngoskopie und Intubation

Laryngoskopie und Intubation können zu einer statistisch signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führen. Dies konnte in mehreren Untersuchungen festgestellt werden [Öztürk et al. 2015 / Kweon et al. 2008 / Michaloudis et al. 1996 und 1995 / Korpinen et al. 1995]. Lischke et al. [1994] konnten zeigen, dass es durch Laryngoskopie auch zu einer QTc-Intervall Verkürzung kommen kann. In den meisten Arbeiten traten diese Veränderungen allerdings nur unmittelbar während der Intubation auf und waren kurz danach nicht mehr nachweisbar. Die wahrscheinlichste Ursache ist ein Vagusreiz, der während der Intubation auftritt und nicht zu längerfristigen Veränderungen der QTc-Intervalle führt. Daher halten wir den Einfluss auf unsere Messergebnisse für vernachlässigbar gering.

### 4.6.4 QT-Intervall Messung

Um verschiedene Konfigurationen von T-Wellen zu berücksichtigen, sind wir den Empfehlungen von Goldenberg et al. [2006] gefolgt. Dabei werden vier verschiedene Kategorien (A bis D) unterschieden. Wir haben in unserer Studie nur Konfigurationen der Gruppe A und B feststellen können. Diese Kategorien umfassen T-Wellen, denen eine gut zu identifizierende isoelektrische Linie folgt. Dies ist für die korrekte Bestimmung des T-Wellen Endes wichtig, denn die T-Welle endet dort wo sie auf die isoelektrische Linie trifft. In unserer Studie haben wir diesen Punkt mit der Slope Intercept Methode bestimmt, da diese manuell am exaktesten durchzuführen ist. Wir haben bewusst auf eine automatische Messung der QT-Intervalle verzichtet und uns für eine manuelle Messung entschieden. Eine manuelle Messung wird in der aktuellen ICH E14 Leitlinie empfohlen [ICH 2005].

Durch eine manuelle Messung können Artefakten und Veränderungen der T-Wellen vom Untersucher besser erkannt und berücksichtigt werden. Der Nachteil liegt darin, dass der Untersucher nicht vollständig gegenüber der Körpertemperatur zu verblinden ist, da die erhobenen Messwerte der jeweiligen Temperatur zugeordnet werden müssen. Eine automatische Auswertung der QT-Intervalle kann nicht empfohlen werden. Ein bedeutendes Problem dieser Verfahren ist die korrekte Bestimmung des T-Wellen Endes. Mc Laughlin et al. [1996 und 1995] konnten bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, wie in unserer Studie, veränderte T-Wellen beobachten. Zudem zeigten sich erhebliche Abweichungen zwischen manuellen und automatischen Messverfahren. Fast alle automatischen Auswertungen ergaben deutlich kürzere QTc-Intervalle als manuelle Auswertungen. Damit besteht für unsere Studie die Gefahr, dass bei automatischen Verfahren mögliche QTc-Intervall verlängernde Effekte der Hypothermie nicht erfasst werden. Kasamaki et al. [2011] und Darpo et al. [2006] konnten feststellen, dass es bei automatischen Messverfahren zu systematischen Messfehlern kommt. Diese sind abhängig vom Algorithmus, den der Hersteller verwendet. Dadurch besteht die Gefahr, dass QTc-Intervalle über- oder unterschätzt werden. Hunt [2005] konnte feststellen, dass die Messgenauigkeit bei automatischen Verfahren mit der Menge an Artefakten und Hintergrundrauschen abnimmt. Wir haben uns daher für eine manuelle Auswertung der QT-Intervalle entschieden, da dabei EKG-Veränderungen besser berücksichtigt werden können. Eine weitere Fehlerquelle könnten die EKG-Ableitungen sein, in der wir die QT-Intervalle bestimmt haben. Wir haben uns für die Ableitungen II und V5 entschieden, da dies die Ableitungen sind, in denen QT-Intervalle traditionell gemessen werden. Martinez et al. [2006] konnten jedoch feststellen, dass die Ableitungen mit der besten Reproduzierbarkeit die präkordialen Ableitungen V2 bis V4 sind. In unserer Studie war eine präkordiale Ableitung, bedingt durch den operativen Zugang, allerdings nicht möglich.

#### 4.6.5 Messgenauigkeit

Nach der ICH E14 Leitlinie, zur Bestimmung von QT- bzw. QTc-Intervallen im Rahmen von pharmakologischen Studien, wird eine Verlängerung von 5ms oder mehr als ein Risikofaktor für TdP-Tachykardien angesehen. Damit sollte die nötige Trennschärfe einer Messmethode mindestens 5ms sein. Eine so hohe Genauigkeit ist nur durch eine Auswertung digitalisierter EKGs durch hoch spezialisierte Untersucher zu erreichen. Diese Verfahren bieten eine hohe Messgenauigkeit, sind aber wegen der hohen Sach- und Personalkosten nur für spezielle EKG-Laboratorien sinnvoll. Im klinischen Rahmen ist eine Verlängerung des QTc-Intervalls von 5ms, mit den gegebenen Möglichkeiten, damit kaum nachweisbar [Isbister et al. 2009]. Daher halten wir für unsere Fragestellung eine Verlängerung des QTc-Intervalls von mindestens 20ms für relevant und mit unserer Methodik für sicher nachweisbar. Die Ergebnisse einer Studie der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Zusammenarbeit mit dem Massachusetts Institute of Technology (MIT) zeigen, dass unsere Annahmen realistisch sind. Dabei konnte eine typische Standardabweichung von 10 bis 20ms bei manuellen Messungen und von 20 bis 30ms bei automatischen Messungen des QT-Intervalls festgestellt werden [Moody et al. 2006]. Murray et al. [1994] untersuchten typische Messfehler, die bei manueller Messung des QT-Intervalls auftreten können. Es konnte festgestellt werden, dass die Messgenauigkeit signifikant durch die Aufzeichnungsgeschwindigkeit, die Signalverstärkung und die T-Wellen Amplitude beeinflusst wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass große interpersonelle Messungenauigkeiten von bis zu 20ms auftreten können. Da in unserer Studie nur ein Untersucher die QT-Intervalle ausgemessen hat, können wir interpersonelle Messungenauigkeiten ausschließen. Es ist fraglich, ob im Hinblick auf die großen interpersonellen Messunterschiede eine weitere Auswertung durch einen zweiten Untersucher sinnvoll gewesen wäre. Wir haben versucht, die intrapersonelle Messungenauigkeit durch Beachtung der ICH E14 Leitlinie und sorgfältige Bestimmung von Anfang und Ende des QT-Intervalls so gering wie möglich zu halten. Darüber hinaus haben wir versucht, durch sorgfältige Ableitung der EKGs größtmögliche Artefaktfreiheit zu erreichen. Um eine best mögliche Messgenauigkeit zu erzielen, haben wir zur manuellen Messung einen digitalen Messschieber (Mitutoyo Digimatic CDE-15) verwendet. Dieser bietet, im Vergleich mit herkömmlichen EKG-Linealen, eine wesentlich höhere Messgenauigkeit und gibt Strecken auf 2 Dezimalstellen exakt an.

#### 4.6.6 Formeln zur Frequenzkorrektur

Wir haben die weit verbreiteten Formeln nach Bazett, Fridericia und Framingham zur Frequenzkorrektur der QT-Intervalle verwendet. Der Nachteil der Bazett Formel liegt darin, dass sie bei Herzfrequenzen über 90bpm bzw. unter 60bpm das QT-Intervall über- bzw. unterkorrigiert. Da die durchschnittlichen Herzfrequenzen in unserer Studie  $52.9 \pm 13.2$ bpm im Gesamtdatensatz und  $50.4 \pm 10.6$ bpm im Kerndatensatz waren, könnten die QTc-Intervalle, die mit der Bazett Formel berechnet wurden, unterkorrigiert sein. Die Formel nach Fridericia führt ebenfalls zu Unterkorrekturen bei niedrigen Herzfrequenzen, ist bei hohen Frequenzen aber genauer als die Bazett Formel. Die Formel nach Framingham hat den Nachteil, dass sie bei niedrigen Herzfrequenzen überkorrigiert [Goldenberg et al. 2006]. Dies bedeutet für unsere Studie, dass die Formel nach Framingham möglicherweise zu kurze und die Formeln nach Bazett und Fridericia möglicherweise zu lange QTc-Intervalle ermittelt haben. Damit könnte die Anwendung der Formel nach Framingham zur Unterschätzung einer möglichen QTc-Intervall Verlängerung durch die Hypothermie führen während die Formeln nach Bazett und Fridericia zu einer Überschätzung führen könnten. Wir haben versucht, durch den Vergleich der verwendeten Formeln möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten und eine Verfälschung der Ergebnisse abzuschätzen. Es stellt sich die Frage, ob es Formeln gibt die für unsere Studie besser geeignet gewesen wären. Auch andere, weniger gebräuchliche Formeln, führen bei niedrigen Frequenzen zu Über- oder Unterkorrekturen der QT-Intervalle [Goldenberg et al. 2006]. Dieses Problem betrifft jede Studie, die sich mit dem Einfluss der Körpertemperatur auf das QTc-Intervall beschäftigt. Es ist ein systematisches Problem, dass sich methodisch nicht vollständig lösen lässt. Durch die Anwendung mehrerer etablierter Formeln, mit unterschiedlichen Ansätzen zur Frequenzkorrektur, haben wir versucht möglichst realitätsnahe Ergebnisse zu erhalten.

#### **4.6.7 thorakale Epiduralanästhesie (TEA)**

Eine thorakale Epiduralanästhesie bewirkt eine Sympathikolyse im Bereich der blockierten Rückenmarksegmente. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine TEA zu Veränderungen des QTc-Intervalls führen kann [Owczuk et al. 2009 / Simeonova 2004 / Magnano et al. 2002]. In unserer Studie erhielten 12 Patienten zur intra- und postoperativen Schmerztherapie eine TEA. Um eine mögliche Verfälschung unserer Ergebnisse durch vegetative Effekte der Epiduralanästhesie zu erkennen, haben wir diese Patienten in einer Subgruppenanalyse getrennt untersucht.

### **4.7 Schlussfolgerung**

---

Eine milde intraoperative Hypothermie führt bei herzchirurgischen Patienten zu einer signifikanten QTc-Intervall Verlängerung. Die Verlängerung liegt deutlich über dem Wert von 5ms, ab dem in der ICH E14 Leitlinie von einem erhöhten Risiko für TdP-Tachykardien ausgegangen wird [ICH 2005]. Im Vergleich mit medikamentös induzierten QTc-Intervall Verlängerungen konnten wir zeigen, dass die von uns festgestellten QTc-Intervall Verlängerungen deutlich stärker sind [Nagele et al. 2012 / Charbit et al. 2008 und 2005]. Damit wird deutlich, dass die intraoperative Hypothermie ein bedeutender Risikofaktor für die Sicherheit und die Prognose der Patienten ist.

### **4.8 klinische Konsequenzen**

---

Eine aktive und konsequente Wärmung aller Patienten ist unserer Meinung nach unerlässlich und sollte Bestandteil jeder Narkoseführung sein. Dies sollte unabhängig von der Art der Operation, der Operationsdauer und dem Anästhesieverfahren sein. Das pflegerische und ärztliche Personal sollte entsprechend geschult werden, um eine höhere Sensibilität für das Thema zu gewinnen. Die Patienten sollten beim Narkosevorgespräch über das Risiko einer perioperativen Hypothermie und die möglichen Folgen informiert werden.

Die Prävention einer Hypothermie sollte den höchsten Stellenwert einnehmen. Sie sollte mit der adäquaten und konsequenten Temperaturmessung als Standardmaßnahme bei jeder Narkose beginnen. Als Messorte sollten Ösophagus, Nasopharynx/Mundraum, Rektum oder Blase gewählt werden. Diese Gebiete werden stark durchblutet und nehmen so annähernd die Temperatur des Körperkerns an.

Trommelfell und Axilla werden nicht empfohlen, da bei Messung in diesen Gebieten eine große intra- und interindividuelle Variabilität besteht und die Gefahr von Anwenderfehler hoch ist [AWMF 2014 / Persson 2010 / Sessler 2008a / Forstot 1995]. Der Wärmeverlust findet zu über 90% über die Haut statt [Diaz et al. 2010]. Daher sollte in der präoperativen Phase besonderes auf die Isolierung der Körperoberfläche des Patienten geachtet werden. Patienten sollten nach dem Anlegen der OP-Kleidung konsequent im Bett bleiben und nach dem Einschleusen in den OP zugedeckt werden.

Präoperativ sollte eine aktive Vorwärmung der Patienten stattfinden. Dies ist eine effektive Methode um den intraoperativen Wärmeverlust zu minimieren. Die aktive Wärmung der Körperoberfläche vor Narkoseeinleitung senkt den Temperaturgradienten zwischen Körperkern und Peripherie. Die Umverteilung der Körperwärme nach Narkoseeinleitung wird dadurch minimiert. Dem Abfall der Kerntemperatur bei Allgemein- und Regionalanästhesie wird so entgegen gewirkt. Eine aktive Vorwärmung über 30 Minuten mit Warmluftgebläsen ist dabei ausreichend. Ebenso sollte die Raumtemperatur erhöht werden, um den Wärmeverlust über die Haut zu minimieren. Diese Maßnahmen sollten bereits vor Narkoseeinleitung beginnen, da der Wärmeverlust direkt mit Beginn der Narkoseeinleitung einsetzt [Forstot 1995].

Intraoperativ ist der Wärmeverlust am stärksten. Daher sollte die aktive Wärmung der Patienten und die regelmäßige Kontrolle der Körpertemperatur konsequent weitergeführt werden. Die Temperatur im OP-Saal ist dabei der wichtigste Faktor, je niedriger die Umgebungstemperatur ist umso schneller kühlt der Patient aus. Wenn möglich sollten die Extremitäten angelagert werden, um die Körperoberfläche zu minimieren. Postoperativ nimmt die Anästhetika induzierte Vasodilatation ab und die Hautgefäße verengen sich. Damit ist die Wärmezufuhr von außen über die Haut nach einer Narkose weniger effektiv als während der Narkose [Diaz et al. 2010]. Bei extremer Unterkühlung sollten die Patienten bis zur Normothermie in Narkose verbleiben. Die Körpertemperatur sollte auch in der postoperativen Phase kontinuierlich überwacht werden und die Patienten bei Bedarf weiter aktiv gewärmt werden. Shivering sollte konsequent behandelt werden, um das Wohlbefinden der Patienten zu verbessern und negative Folgen zu vermeiden [Diaz et al. 2010].

## **5. Zusammenfassung**

---

### **5.1 Ziele der Studie**

---

In der vorliegenden Arbeit sind wir der Frage nachgegangen, ob eine milde intraoperative Hypothermie zu einer statistisch signifikanten QTc-Intervall Verlängerung führt. Unser Patientenkollektiv besteht aus herzchirurgischen Patienten, da diese routinemäßig intraoperativ nicht gewärmt werden und über einen längeren Zeitraum kontinuierlich auskühlen. Damit ist eine Untersuchung unter ethisch vertretbaren Bedingungen möglich. Eine intraoperative Hypothermie reduziert die Stoffwechselaktivität im Myokard und erhöht somit die Ischämietoleranz. Patienten mit kardialen Vorerkrankungen unterliegen einem besonderen Risiko. Es existiert eine Verbindung zwischen QTc-Intervall Verlängerung und erhöhter Mortalität in dieser Gruppe [Zhang et al. 2011a und 2011b / Maebuchi et al. 2010 / Dekker et al. 2004 / Robbins et al. 2003 / de Bruyne et al. 1999 / Elming et al. 1998].

### **5.2 Hintergrund**

---

Eine unbeabsichtigte intraoperative Hypothermie entsteht im klinischen Alltag vor allem durch eine unzureichende Überwachung der Körpertemperatur und Unterlassen einer adäquaten Wärmung des Patienten. Torossian et al. [2007] konnten bei einer europaweiten Befragung feststellen, dass das intraoperative Temperaturmanagement häufig defizitär ist. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Absinken der Körpertemperatur zu einer Verlängerung der QTc-Intervalle führt. Bei diesen Arbeiten handelt es sich vorwiegend um Fallberichte [Pelechas et al. 2016 / Salinas et al. 2015 / Lee JW et al. 2015 / Szymanski et al. 2013 / Nishiyama et al. 2012 / Khan et al. 2010 / Matsuhashi et al. 2010 / Huang et al. 2006 / Lins et al. 2004] und um Studien zur therapeutischen Hypothermie [Vega et al. 2016 / Kim et al. 2014 / Lebiedz et al. 2012 / Storm et al. 2011]. Die Verlängerung des QTc-Intervalls ist eine gefährliche Veränderung. Sie stellt eine potentielle vitale Bedrohung durch Induktion maligner Herzrhythmusstörungen dar. In mehreren Untersuchungen konnte der Zusammenhang zwischen Hypothermie, QTc-Intervall Verlängerungen, TdP-Tachykardien und Kammerflimmern dargestellt werden [Mandyam et al. 2013 / Nishiyama et al. 2012 / Matsuhashi et al. 2010 / Huang et al. 2006].



Daneben kann eine intraoperative Hypothermie eine Vielzahl weiterer nachteiliger Effekte für die Patienten bedingen. Die bedeutensten sind: vermehrte operative Komplikationen, erhöhtes Infektionsrisiko, Wundheilungsstörungen, Gerinnungsstörungen, erhöhter Transfusionsbedarf, höhere Kosten, längere Verweildauer im Krankenhaus.

Die häufige Sorglosigkeit im Umgang mit intraoperativer Hypothermie, trotz bedeutender potentieller Risiken, ist die Motivation für die vorliegende Arbeit. Unserem Wissen nach existiert nämlich bisher keine Studie, die gezielt den Effekt einer intraoperativen Hypothermie auf das frequenzkorrigierte QTc-Intervall untersucht hat. Die Bedeutung unserer Fragestellung spiegelt sich auch in der Publikation mehrerer Leitlinien zum Thema in den letzten Jahren wider [NICE 2008 / ACoS 2009 / JBI 2010 / ASPAN 2010 / AWMF 2014].

## **5.3 Patienten und Methoden**

---

Unser Patientenkollektiv umfasst 50 herzchirurgische Patienten, bei denen Bypass- oder Herzklappenoperationen bzw. Kombinationen beider Operationen durchgeführt wurden. Wir haben die QT-Intervalle bei jedem Absinken der Körpertemperatur um 0.1°C bestimmt. Zur Berechnung der frequenzkorrigierten QTc-Intervalle haben wir drei etablierte Formeln benutzt (Bazett, Fridericia, Framingham). Zur besseren Vergleichbarkeit der individuellen Temperaturverläufe haben wir einen zusätzlichen Kerndatensatz erstellt. Dieser spiegelt den Temperaturbereich von 35.3°C bis 36.5°C wider und entspricht einer milden intraoperativen Hypothermie. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer linearen Regressionsanalyse. Wir haben Subgruppenanalysen durchgeführt, um Unterschiede bei der Art der Operation, dem Geschlecht und dem Einsatz einer thorakalen Epiduralanästhesie festzustellen. Als weiterführende Untersuchung, haben wir die Unterschiede zwischen den Formeln zur Frequenzkorrektur näher betrachtet. Wir haben unsere Ergebnisse mit pharmakologischen Studien verglichen, um den klinischen Stellenwert besser einordnen zu können.

## 5.4 Ergebnisse

---

Wir konnten zeigen, dass es bei Patienten mit herzchirurgischen Operationen mit sinkender Körpertemperatur zu einer statistisch höchst signifikanten QTc-Intervall Verlängerung kommt. Dies konnten wir für den Gesamtdatensatz nachweisen. Die Verlängerung liegt im Kerndatensatz durchschnittlich nur bei etwa 15ms. Dies sind deutlich weniger als die von uns geforderten 20ms. Die Ergebnisse sind jedoch auch für den Kerndatensatz statistisch höchst signifikant. Um unserer Ergebnisse in einen größeren Kontext einordnen zu können, haben wir einen Vergleich mit pharmakologischen Studien durchgeführt. Moffett et al. [2015] und Charbit et al. [2008 und 2005] konnten zeigen, dass Droperidol und Ondansetron zu einer QTc-Intervall Verlängerung von  $25 \pm 8\text{ms}$  (Droperidol) und  $20 \pm 6\text{ms}$  bzw.  $17 \pm 10\text{ms}$  (Ondansetron) führen können. Nagele et al. [2012] konnten eine durchschnittliche QTc-Intervall Verlängerung von  $23 \pm 26\text{ms}$  nach perioperativer Gabe verschiedener Substanzen feststellen. Damit konnten wir zeigen, dass eine intraoperative Hypothermie zu einer ähnlichen, bis deutlich stärkeren QTc-Intervall Verlängerung führt, als bestimmte Pharmazeutika. Grundsätzlich liegen die von uns festgestellten QTc-Intervall Verlängerungen deutlich über 5ms. Nach der ICH E14 Leitlinie besteht ab diesem Wert ein erhöhtes Risiko für TdP-Tachykardien [ICH 2005]. Damit stellt eine QTc-Intervall Verlängerung, durch milde intraoperative Hypothermie, möglicherweise ein wesentlich höheres Risiko für Torsade de Pointes Tachykardien dar, als eine medikamentös induzierte QTc-Intervall Verlängerung.

Tab. 5.1: durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle

Formel	Gesamtdatensatz	Kerndatensatz
Framingham	$61.81 \pm 49.09\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )	$15.23 \pm 34.31\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )
Fridericia	$85.05 \pm 70.90\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )	$14.77 \pm 59.96\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )
Bazett	$97.43 \pm 85.91\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )	$16.95 \pm 75.54\text{ms}$ ( $p \leq 0.001$ )

## 6. Summary

---

**Objective:** We investigated the influence of mild intraoperative hypothermia on the QTc-interval. To our knowledge no study has investigated the influence of mild intraoperative hypothermia on the QTc-interval in a prospective study design, yet.

**Design:** prospective observational study

**Setting:** university hospital, single centre

**Participants:** 50 patients undergoing major cardiac surgery

**Interventions:** We assessed the QT-intervals in ECG prints, whenever the body temperature dropped by 0.1°C. For heart rate correction of the QT-intervals we used three popular formulas (Bazett, Fridericia, Framingham).

**Measurements and main results:** From the original dataset we selected the temperature values and the corresponding QTc-intervals which were overlapping in all patients. In this way, we obtained a modified dataset with equalised temperature values. We found a QTc-interval prolongation of  $61.81 \pm 49.09\text{ms}$  (Framingham),  $85.05 \pm 70.90\text{ms}$  (Fridericia) and  $97.43 \pm 85.91\text{ms}$  (Bazett) in the original dataset. In the modified dataset we found a QTc-interval prolongation of  $15.23 \pm 34.31\text{ms}$  (Framingham),  $14.77 \pm 59.96\text{ms}$  (Fridericia) and  $16.95 \pm 75.54\text{ms}$  (Bazett). P-values were  $p \leq 0.001$ .

**Conclusion:** Our results demonstrate that mild intraoperative hypothermia causes a statistically significant prolongation of the QTc-interval. We compared the results with the results of pharmacological studies. The ICH E14 guideline determines a QTc-interval prolongation of 5ms a risk factor for torsade de pointes tachycardia in pharmacological studies. Pharmacological studies show QTc-interval prolongations of 20ms and more for perioperative administered drugs. Mild intraoperative hypothermia could therefore be a more important risk factor for developing torsade de pointes tachycardia than drug induced QTc-interval prolongation.

**Keywords:**

QTc-interval, prolongation, ECG, intraoperative, hypothermia, torsade de pointes

## 7. Literaturverzeichnis

---

Abelha FJ, Castro MA, Neves AM, Landeiro NM, Santos CC (2005) *Hypothermia in a surgical intensive care unit*. BMC Anesthesiology. 5:7.

American College of Surgeons (ACoS) (2009) *Evidence-based guidelines for prevention of perioperative hypothermia*. J Am Coll Surg. 209(4):492-503.

American Society of PeriAnesthesia Nurses (ASPAN) (2010) *ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia*. second edition. J Perianesth Nurs. 25(6):346-65.

Anderson KB, Poloyac SM (2015) *Drug Metabolism and Therapeutic Hypothermia* [Internet]. Version vom 03.06.2015 [zitiert am 01.02.2017]. URL: <http://www.sccm.org/Communications/Critical-Connections/Archives/Pages/Drug-Metabolism-and-Therapeutic-Hypothermia.aspx>

Annala P, Yli-Hankala A, Lindgren L (1993) *Effect of atropine on the qt-interval and t-wave amplitude in healthy volunteers*. Br J Anaesth. 71(5):736-7.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) (2014) S3 Leitlinie: *Vermeidung von perioperativer Hypothermie* [Internet]. Version 8 vom 30.04.2014 [zitiert am 01.02.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-018l\\_S3\\_Vermeidung\\_perioperativer\\_Hypothermie\\_2014-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-018l_S3_Vermeidung_perioperativer_Hypothermie_2014-05.pdf)

Arizona Centre for Research on Therapeutics (AzCERT) University of Arizona: *QTDrugs Lists* [Internet]. Version vom 11.02.2017 [zitiert am 21.02.2017]. URL: <http://www.crediblemeds.org>

Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA (2006) *Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management*. Am J Med. 119(4):297-301.

Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T (2007) *The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children*. Pediatr Anesth. 17(6):563-7.

Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN (2001) *The QT interval*. Prog Cardiovasc Dis. 43(5):1-45. Supplement 1.

Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, Wolloch Y, Zeidel A, Bessler H (1998) *Effects of mild hypothermia on cellular immune responses*. Anesthesiology. 89(5):1133-40.

Bock M, Müller J, Bach A, Böhrer H, Martin E, Motsch J (1998) *Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy*. Br J Anaesth. 80(2):159-63.

van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM (2010) *Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies*. Clin Pharmacokinet. 49(5):277-94.

de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE (1999) *Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study*. Eur Heart J. 20(4):278-84.

Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C (2011) *QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl*. Minerva Anesthesiol. 77(2):160-5.

Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Demolis JL, Funck-Brentano C (2008) *Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study*. Anesthesiology. 109(2):206-12.

Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J (2005) *Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron*. Anesthesiology. 102(6):1094-100.

Darpo B, Agin M, Kazierad DJ, Layton G, Muirhead G, Gray P, Jorkasky DK (2006) *Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies?* J Clin Pharmacol. 46(6):598-612.

Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR (2004) *Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women. The ARIC Study*. J Am Coll Cardiol. 43(4):565-71.

Diaz M, Becker DE (2010) *Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia*. Anesth Prog. 57(1):25-32.

Durakovic Z, Misigoj-Durakovic M, Corovic N (2001) *Q-T and JT dispersion in the elderly with urban hypothermia*. Int J Cardiol. 80(2-3):221-6.

Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, Camm J (1998) *The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens*. Eur Heart J. 19(9):1391-400.

Elmore JR, Franklin DP, Youkey JR, Oren JW, Frey CM (1998) *Normothermia is protective during infrarenal aortic surgery*. J Vasc Surg. 28(6):984-94.

European Medicines Agency (EMA) (2001) *EMA Public Statement on the Recommendation to suspend the marketing authorisation for Orlaam (Levaceetylmetadol) in the European Union* [Internet]. 19.04.2001 [zitiert am 01.02.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018335.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018335.pdf)

Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, Ersoy MO (2009) *Effects of propofol or etomidate on QT interval during electroconvulsive therapy*. J ECT. 25(3):174-7.

Forstot RM (1995) *The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia*. J Clin Anesth. 7(8):657-74.

Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ (1997a) *Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans*. Am J Physiol. 272(2 Pt 2):R557-62.

Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C (1997b) *Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial*. JAMA. 277(14):1127-34.

Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO (1993) *Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia*. Anesthesiology. 78(3):468-76.

Galas FR, Almeida JP, Fukushima JT, Osawa EA, Nakamura RE, Silva CM, de Almeida EP, Auler JO, Vincent JL, Hajjar LA (2013) *Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients*. J Cardiothorac Surg. 8:54.

Gallagher JD (1992) *Effects of halothane and quinidine on intracardiac conduction and QTc interval in pentobarbital-anesthetized dogs*. Anesth Analg. 75(5):688-95.

Gertsch M (2004) *Das EKG: Auf einen Blick und im Detail*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, S.466

Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PH, van der Worp HB (2014) *Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med. 42(2):231-42.

Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W (2006) *QT Interval: how to measure it and what is "normal"*. J Cardiovasc Electrophysiol. 17(3):333-6.

Guest JD, Vanni S, Silbert L (2004) *Mild hypothermia, blood loss and complications in elective spinal surgery*. Spine J. 4(2):130-7.

Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL (2011) *Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study*. Drug Healthc Patient Saf. 3:53-8.

Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. (2010) *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial*. JAMA. 304(14):1559-67.

Harris RI, Steare SE (2006) *A meta-analysis of ECG data from healthy male volunteers: diurnal and intra-subject variability, and implications for planning ECG assessments and statistical analysis in clinical pharmacology studies*. Eur J Clin Pharmacol. 62(11):893-903.

Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD (1991) *Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans*. Anesthesiology. 74(5):815-9.

Hofer CK, Worn M, Tavakoli R, Sander L, Maloigne M, Klaghofer R, Zollinger A (2005) *Influence of body core temperature on blood loss and transfusion requirements during off-pump coronary artery bypass grafting: A comparison of 3 warming systems*. J Thorac Cardiovasc Surg. 129(4):838-43.

Horan M, Edwards AD, Firmin RK, Ablett T, Rawson H, Field D (2007) *The effect of temperature on the QTc interval in the newborn infant receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Early Hum Dev. 83(4):217-23.

Hornestam B, Held P, Edvardsson N (1999) *Effects of digoxin on electrocardiogram in patients with acute atrial fibrillation--a randomized, placebo-controlled study. Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group*. Clin Cardiol. 22(2):96-102

Hostler D, Zhou J, Tortorici MA, Bies RR, Rittenberger JC, Empey PE, Kochanek PM, Callaway CW, Poloyac SM (2010) *Mild hypothermia alters midazolam pharmacokinetics in normal healthy volunteers*. Drug Metab Dispos. 38(5):781-8.

Huang CH, Tsai MS, Hsu CY, Chen WJ (2006) *Therapeutic hypothermia-related torsade de pointes*. Circulation. 114(14):e521-2.

Hunt AC (2005) *Accuracy of popular automatic QT interval algorithms assessed by a 'gold standard' and comparison with a novel method: computer simulation study*. BMC Cardiovasc Disord. 5:29.

Huppelsberg J, Walter K (2005) *Kurzlehrbuch Physiologie*. 2. korr. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S.163-74.

Ikeda T, Kazama T, Sessler DI, Toriyama S, Niwa K, Shimada C, Sato S (2001) *Induction of anesthesia with ketamine reduces the magnitude of redistribution hypothermia*. Anesth Analg. 93(4):934-8.



International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: *The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs E 14* [Internet]. Current Step 4 version. 12.05.2005 [zitiert am 01.02.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf)

Ilsbister GK, Calver L, van Gorp F, Stokes B, Page CB (2009) *Inter-rater reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT,HR pairs*. Clin Toxicol (Phila). 47(9):884-8.

Janssen J, Laatz W (2010) *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. 7. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer

Joanna Briggs Institute (JBI) (2010) Best Practice: Evidence-based information sheets for health professionals. *Strategies for the management and prevention of hypothermia within the adult perioperative environment* [Internet]. 14(13):1-4. [zitiert am 01.02.2017]. URL: <http://connect.jbiconnectplus.org/ViewSourceFile.aspx?0=5393>

de Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P (2012) *Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study*. Int J Clin Pharmacol Ther. 50(8):595-604.

de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P (2010) *Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTcprolongation: a thorough QTc study*. Clin Drug Investig. 30(9):599-611.

Kasamaki Y, Ozawa Y, Ohta M, Sezai A, Yamaki T, Kaneko M, Watanabe I, Hirayama A, Nakayama T (2011) *Automated versus manual measurement of the QT interval and corrected QT interval*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 16(2):156-64.

Khan JN, Prasad N, Glancy JM (2010) *QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves?* Europace. 12(2):266-70.

Kim SM, Hwang GS, Park JS, Shin JS, Kim GW, Yang HM, Choi SY, Yoon MH, Shin JH, Tahk SJ (2014) *The pattern of Tpeak-Tend and QT interval, and J wave during therapeutic hypothermia.* J Electrocardiol. 47(1):84-92.

Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F (2001) *Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol.* Anaesthesia. 56(3):248-50.

Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F (2000) *Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval.* Anesth Analg. 90(1):25-7.

Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K (1995) *QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol.* Acta Anaesthesiol Scand. 39(6):809-13.

Kuenszberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Puehringer F, Hoermann C (2000) *Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults.* Eur J Anaesthesiol. 17(11):662-4.

Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R (1996) *Perioperative Normothermia to reduce the incidence of surgical-wound Infection and shorten Hospitalization: Study of Wound Infection and Temperature Group.* N Eng J Med. 334(19):1209-15.

Kurz A, Sessler DI, Annadata R, Dechert M, Christensen R, Bjorksten AR (1995) *Midazolam Minimally Impairs Theroregulatory Control.* Anesth Analg. 81(2):393-8.

Kweon TD, Nam SB, Chang CH, Kim MS, Lee JS, Shin CS, June DB, Han DW (2008) *The effect of bolus administration of remifentanil on QTc interval during induction of sevoflurane anaesthesia.* Anaesthesia. 63(4):347-51.

Lachin JM (1981) *Introduction to Sample Size Determination and Power Analysis for Clinical Trials.* Control Clin Trials. 2(2):93-113.

Landoni G, Isella F, Greco M, Zangrillo A, Royse CF (2015) *Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery.* Br J Anaesth. 115(1):25-32.

Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y (2004) *Issues in QT interval measurement*. Indian Pacing and Electrophysiol Journal. 4(4):156-61.

Larsen R (2012) *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 8. aktualisierte und überarbeitete Auflage. S 79 - 94. Springer-Verlag Berlin Heidelberg

McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A (1996) *Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects*. Heart. 76(5):422-6.

McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A (1995) *Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram*. Br Hear J. 74(1):84-9.

Lebiedz P, Meiners J, Samol A, Wasmer K, Reinecke H, Waltenberger J, Eckardt L (2012) *Electrocardiographic changes during therapeutic hypothermia*. Resuscitation. 83(5):602-6.

Lee BR, Song JW, Kwak YL, Yoo KJ, Shim JK (2014) *The influence of hypothermia on transfusion requirement in patients who received clopidogrel in proximity to off-pump coronary bypass surgery*. Yonsei Med J. 55(1):224-31.

Lee JH, Park YH, Kim JT, Kim CS, Kim HS (2014) *The effect of sevoflurane and ondansetron on QT interval and transmural dispersion of repolarization in children*. Paediatr Anaesth. 24(4):421-5.

Lee JW, Yoo SW, Jeong WJ, Ryu S, Yoo YH, Yoo IS, Park SI, Kim JH (2015) *Extracorporeal CPR and therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest in a patient with congenital long QT syndrome*. Am J Emerg Med. 2.

Lehmann MH, Morady F (2003) *QT interval: metric for cardiac prognosis?* Am J Med. 115(9):732-4.

Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Ozaki M, Matsukawa T, Schroeder M, Lin S (1994) *Propofol causes a dose-dependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effects on sweating*. Anesthesiology. 81(2):353-60.

Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A (1995) *Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium*. *Anesth Analg*. 80(5):1007-14.

van der Linde HJ, van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ (2008) *The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction*. *Br J Pharmacol*. 154(7):1474-81.

Lindgren L (1981) *E.C.G changes during halothane and enflurane anaesthesia for E.N.T surgery in children*. *Br J Anaesth*. 53(6):653-62.

Lins M, Petersen B, Tiroke A, Simon R (2004) *Reversible electrocardiographic changes in hypothermia*. *Z Kardiol*. 93(8):630-3.

Lischke V, Wilke HJ, Porbst S, Behne M, Kessler P (1994) *Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 38(2):144-8.

Macario A, Dexter F (2002) *What are the most important risk factors for a patient's developing intraoperative hypothermia?* *Anesth Analg*. 94(1):215-20.

Maebuchi D, Arima H, Doi Y, Ninomiya T, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kubo M, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y (2010) *QT interval prolongation and the risks of stroke and coronary heart disease in a general Japanese population*. *Hypertens Res*. 33(9):916-21.

Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R, Reiffel JA, Bloomfield DM (2002) *Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects*. *J Am Coll Cardiol*. 39(11):1820-6.

Mallet ML (2002) *Pathophysiology of accidental hypothermia*. *QJM*. 95(12):775-85.

Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, Dewland TA, Heckbert SR, Vittinghoff E, Cummings SR, Ellinor PT, Chaitman BR, Stocke K, Applegate WB, Arking DE, Butler J, Loehr LR, Magnani JW, Murphy RA, Satterfield S, Newman AB, Marcus GM (2013) *The QT interval and risk of incident atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*. 10(10):1562-8.

Martinez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P (2006) *Stability of QT measurements in the PTB database depending on the selected lead*. Computers in Cardiology. 33:341-4.

Matsuhashi T, Sato T, Aizawa Y, Takatsuki S (2010) *Recurrent torsade de pointes during mild hypothermia therapy for a survivor of sudden cardiac arrest due to drug-induced long-QT syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol. 21(4):462-3.

Mattu A, Brady WJ, Perron AD (2002) *Electrocardiographic manifestations of hypothermia*. Am J Emerg Med. 20(4):314-26.

Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Gigourtsi C, Parthenakis F (1998) *Anaesthesia and the QT interval. Effects of isoflurane and halothane in unpremedicated children*. Anaesthesia. 53(5):435-9.

Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ (1996) *The effects midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans*. Eur J Anaesthesiol. 13(4):364-8.

Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS (1995) *The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans*. Eur J Anaesthesiol. 12(6):577-83.

van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D (2004) *The clinical value of the ECG in noncardiac conditions*. Chest. 125(4):1561-76.

Mills GH, Khan ZP, Moxham J, Desai J, Forsyth A, Ponte J (1997) *Effects of temperature on phrenic nerve and diaphragmatic function during cardiac surgery*. Br J Anaesth. 79(6):726-32.

Moffett PM, Cartwright L, Grossart EA, O'Keefe D, Kang CS (2015) *Intravenous Ondansetron and the QT Interval in Adult Emergency Department Patients: An Observational Study*. Acad Emerg Med.

Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, Pene F, Chiche JD, Mira JP, Cariou A (2011) Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.* 39(6):1359-64.

Moody GB, Koch H, Steinhoff U (2006) *The PhysioNet / Computers in Cardiology Challenge: QT Interval Measurement* [Internet]. *Computers in Cardiology* 33:313–316. [zitiert am 01.02.2017]. URL: <http://physionet.org/challenge/2006/papers/0313.pdf>

Moss AJ (1993) *Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review.* *Am J Cardiol.* 72(6):23B-25B.

Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW (1994) *Errors in manual measurement of QT intervals.* *Br Heart J.* 71(4):386-90.

Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller JP, Johnston J (2012) *Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia.* *Anesthesiology.* 117(2):321-8.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008) *Hypothermia: prevention and management in adults having surgery* [Internet]. April 2008, in der Version vom April 2015 [zitiert am 01.02.2017]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG65>

Nishiyama N, Sato T, Aizawa Y, Nakagawa S, Kanki H (2012) *Extreme QT prolongation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to long QT syndrome.* *Am J Emerg Med.* 30(4):638.e5-8.

Owczuk R, Steffek M, Wujtewicz MA, Szymanowicz W, Twardowski P, Marjanski T, Wojciechowski J, Zienciuk A, Rzyman W, Wujtewicz M (2009) *Effects of thoracic epidural anaesthesia on cardiac repolarization.* *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 36(9):880-3.

Öztürk T, Agdanli D, Bayturan Ö, Cikrikci C, Keles GT (2015) *Effects of conventional vs high-dose rocuronium on the QTc interval during anesthesia induction and intubation in patients undergoing coronary artery surgery: a randomized, double-blind, parallel trial.* *Braz J Med Biol Res.* 48(4):370-6.

Paluszkiewicz P, Mayzner-Zawadzka E, Baranowski W, Breborowicz GH, Brzezinski M, Durek G, Dziki A, Czuprynska MM, Lipinska-Gediga M, Letowska M, Mital A, Nowacka E, Pychynska-Pokorska M, Ratajczak J, Rogowski J, Rybicki Z, Sobieszczyk S, Trzcinski R, Wawrzynowicz-Syczewska M, Windyga J, Wujtewicz M. Association for Severe Bleeding Care (2011) *Recommendations for the management of trauma or surgery-related massive blood loss*. Polish Journal of Surgery. 83(8):465-476.

Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R (2001) *Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval*. Minerva Anesthesiol. 67(9):637-40.

Pelechas E, Tsigaridas N, Kyrama S, Trogganis S, Kardamis C (2016) *Electrocardiographic Manifestations in three Psychiatric patients with Hypothermia - Case Report*. Hellenic J Cardiol. Sep 8. pii: S1109-9666(16)30149-X.

Persson K, Lundberg J (2001) *Perioperative hypothermia and postoperative opioid requirements*. Eur J Anaesthesiol. 18(10):679-86.

Persson PB (2010) *Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation*. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M., Hrsg. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S.840-53.

Piper HM (2010) *Herzerregung*. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Hrsg. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S.518-32.

Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, Papousek A, Klasen C, Wagner O (1997) *Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol*. Anesthesiology. 86(4):772-7.

de Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, Frenz KJ, McManus P, Schubert I, Selke G, Terzis-Vaslamatzis G, Montanaro N (2002) *Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries*. Br J Clin Pharmacol. 54(2):171-7.

van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lancé M (2014) *Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis*. Thromb J. 12(1):31.

Pratt CM, Ruberg S, Morganroth J, McNutt B, Woodward J, Harris S, Ruskin J, Moya L (1996) *Dose-response relation between terfenadine (seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: Distinguishing a drug effect from spontaneous variability.* Am Heart J. 131(3):472-80.

Puddu PE, Bourassa MG (1986) *Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease.* J Electrocardiol. 19(3):203-11.

Raffa RB, Burmeister JJ, Yuvasheva E, Pergolizzi JV Jr (2012) *QTc interval prolongation by d-propoxyphene: what about other analgetics?* Expert Opin Pharmacother. 13(10):1379-409.

Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS (2003) *The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study.* Am J Med. 115(9):689-94.

Saarnivaara L, Hiller A, Oikonen M (1993) *QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopental or methohexitone for induction of anaesthesia in children.* Acta Anaesthesiol Scand. 37(4):419-23.

Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A (1990) *QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand. 34(4):276-81.

Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L (1988) *QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using five non-depolarizing muscle relaxants for intubation.* Acta Anaesthesiol Scand. 32(8):623-8.

Salinas P, Lopez-de-Sa E, Pena-Conde L, Viana-Tejedor A, Rey-Blas JR, Armada E, Lopez-Sendon JL (2015) *Electrocardiographic changes during induced therapeutic hypothermia in comatose survivors after cardiac arrest.* World J Cardiol. 26(7):423-30.

Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A (1996) *Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty.* Lancet. 347(8997):289-92.



Schuit AJ, Dekker JM, de Vegt F, Verheij TC, Rijneke RD, Schouten EG (1998) *Effect of Physical Training on QTc Interval in Elderly People*. J Electrocardiol. 31(2):111-6.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS (1993) *Diagnostic criteria for the long QT syndrom. An update*. Circulation. 88(2):782-4.

Schwartz PJ (1985) *Idiopathic long QT syndrom: progress and questions*. Am Heart J. 109(2):399-411.

Sessler DI (2008a) *Temperature monitoring and perioperative thermoregulation*. Anesthesiology. 109(2):318-38.

Sessler DI (2008b). *Perioperative Thermoregulation*. In: Silverstein JH, Rooke GA, Reves JG, McLeskey CH, Hrsg. *Geriatric Anesthesiology*. 2. Edition. New York: Springer Science + Business Media LLC, S.107-122.

Shipton EA (2005) *Anaesthetics and the rate corrected interval: learning from droperidol?* Curr Opin Anaesthesiol. 18(4):419-23.

Simeonova G (2004) *effects of three different anaesthetic schemes on the electrocardiographic parameters in dogs*. Trakia Journal of Sciences. 2(3):40-6.

Smith AH, Norris KJ, Roden DM, Kannankeril PJ (2007) *Autonomic tone attenuates drug-induced QT prolongation*. J Cardiovasc Electrophysiol. 18(9):960-4.

de Souza D, Riera AR, Bombig MT, Francisco YA, Brollo L, Filho BL, Dubner S, Schapachnik E, Pova R (2007) *Electrocardiographic changes by accidental hypothermia in an urban and tropical region*. J Electrocardiol. 40(1):47-52.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R (2013) *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care.17(2):R76.

Stahl AR, Kurz MC, Dub L, Holzhausen JM, Sawyer KN (2015) *Limb-Threatening Acute Venous Thromboembolism in a Patient Undergoing Postarrest Therapeutic Hypothermia*. Ther Hypothermia Temp Manag. 5(4):228-34.

Stenger M, Fabrin A, Schmidt H, Greisen J, Erik Mortensen P, Jakobsen CJ (2013) *High thoracic epidural analgesia as an adjunct to general anesthesia is associated with better outcome in low-to-moderate risk cardiac surgery patients.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 27(6):1301-9.

Storm C, Hasper D, Nee J, Schefold JC, Kaufmann J, Roser M (2011) *Severe QTc prolongation under mild hypothermia treatment and incidence of arrhythmias after cardiac arrest--a prospective study in 34 survivors with continuous Holter ECG.* Resuscitation. 82(7):859-62.

Straub A, Breuer M, Wendel HP, Peter K, Dietz K, Ziemer G (2007) *Critical temperature ranges of hypothermia-induced platelet activation: possible implications for cooling patients in cardiac surgery.* Thromb Haemost. 97(4):608–16.

Svircevic V, Passier MM, Nierich AP, van Dijk D, Kalkman CJ, van der Heijden GJ (2013) *Epidural analgesia for cardiac surgery.* Cochrane Database Syst Rev. 6;6:CD006715.

Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, Diephuis JC, Ennema JJ, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Kalkman CJ, van Dijk D (2011) *Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: a randomized trial.* Anesthesiology. 114(2):262-70.

Szymanski FM1, Karpinski G, Platek AE, Puchalski B, Filipiak KJ (2013) *Long QT interval in a patient after out-of-hospital cardiac arrest with hypocalcaemia, undergoing therapeutic hypothermia.* Am J Emerg Med. 31(12):1722.

Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT (2002) *QT interval and QT dispersion during the induction of anaesthesia in patients with subarachnoid haemorrhage: a comparison of thiopental and propofol.* Eur J Anaesthesiol. 19(10):749-54.

Torossian A, The TEMMP (Thermoregulation in Europe Monitoring and Managing Patient Temperature) Study Group (2007) *Survey on intraoperative temperature management in Europe.* Eur J Anaesthesiol. 24(8):668-75.

Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM (2007) *Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system.* Crit Care Med. 35(9):2196-204.

Urban D, Mayerl J (2011) *Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung*. 4. erweiterte und überarbeitete Auflage. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S.25-114.

Vassal T, Benoit-Gonin B, Carrat F, Guidet B, Maury E, Offenstadt G (2001) *Severe accidental hypothermia treated in an ICU: prognosis and outcome*. Chest. 120(6):1998-2003.

Vassallo SU, Delaney KA, Hoffman RS, Slater W, Goldfrank LR (1999) *A prospective evaluation of the electrocardiographic manifestations of hypothermia*. Acad Emerg Med. 6(11):1121-6.

Vega L, Boix H, Albert D, Delgado I, Castillo F (2016) *Corrected QT interval during therapeutic hypothermia in hypoxic ischaemic encephalopathy [Article in Spanish]*. An Pediatr (Barc). Feb 17. pii: S1695-4033(16)00016-3.

Weber EW, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D (2005) *Perioperative blood transfusion and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization*. Anesth Analg. 100(5):1416-12.

Whyte SD, Sanatani S, Lim J, Booker PD (2007) *A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children*. Anesth Analg. 104(2):277-82.

Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkiliç CF, Kabon B, Marker E, Grübl A, Czepan R, Greher M, Goll V, Gottsauner-Wolf F, Kurz A, Sessler DI (2000) *Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty*. Anesth Analg. 91(4):978-84.

Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ (2007) *Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery*. Br J Surg. 94(4):421-6.

Wunderlich CA (1866) *Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten*. Leipzig: Otto Wigand Verlag, S.89-121.

Zhang S, Wu X, Guo H, Ma L (2015) *Thoracic epidural anesthesia improves outcomes in patients undergoing cardiac surgery: meta-analysis of randomized controlled trials.* Eur J Med Res. 15;20:25.

Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E (2011a) *Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis.* Epidemiology. 22(5): 660-70.

Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E (2011b) *QT-interval duration and mortality rate: results from the third national health and nutrition examination survey.* Arch Intern Med. 171(19):1727-33.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

---

Abb.	Abbildung
ACoS	American College of Surgeons
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASPAN	American Society of PeriAnesthesia Nurses
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AzCERT	Arizona Centre for Research on Therapeutics
bpm	beats per minute
°C	Temperatur in Grad Celsius
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
HF	Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMV	Herz-Minuten-Volumen
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
JB	Joanna Briggs Institute

KHK	Koronare Herzerkrankung
LQTS	long-QT-syndrome
MIT	Massachusetts Institute of Technology
mm/s	Millimeter pro Sekunde
ms	Millisekunden
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PONV	postoperative nausea and vomiting
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
S.	Seite
s	Sekunde
SD	standard deviation
Tab.	Tabelle
TdP	Torsade de Pointes
vs.	versus

## 9. Tabellenverzeichnis

---

Tab. 1.1: Einteilung der Hypothermie in verschiedenen Arbeiten	S. 2
Tab. 2.1: Patientenkollektiv	S. 18
Tab. 2.2: QTc-Intervalle in verschiedenen Studien	S. 19
Tab. 2.3: Bedeutung der p-Werte	S. 27
Tab. 2.4: Bedeutung der Korrelationskoeffizienten	S. 29
Tab. 3.1: deskriptive Auswertung Gesamt- und Kerndatensatz	S. 33
Tab. 3.2: Signifikanzniveaus KSA-Test	S. 36
Tab. 3.3: Schiefe und Kurtosis Gesamtdatensatz	S. 39
Tab. 3.4: Schiefe und Kurtosis Kerndatensatz	S. 39
Tab. 3.5: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Bazett)	S. 42
Tab. 3.6: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Fridericia)	S. 42
Tab. 3.7: Korrelationskoeffizienten Gesamtdatensatz (Framingham)	S. 42
Tab. 3.8: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Bazett)	S. 43
Tab. 3.9: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Fridericia)	S. 43
Tab. 3.10: Korrelationskoeffizienten Kerndatensatz (Framingham)	S. 43
Tab. 3.11: Determinationskoeffizienten Gesamt- und Kerndatensatz	S. 47
Tab. 3.12: F-Werte Gesamt- und Kerndatensatz	S. 48
Tab. 3.13: t-Werte Gesamt- und Kerndatensatz	S. 48
Tab. 3.14: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse Operation	S. 49
Tab. 3.15: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse Geschlecht	S. 51
Tab. 3.16: deskriptive Auswertung Subgruppenanalyse TEA	S. 53
Tab. 3.17: Determinationskoeffizienten Subgruppen	S. 55
Tab. 3.18: Varianzanalyse Subgruppen	S. 56
Tab. 3.19: t-Werte Subgruppen	S. 57
Tab. 4.1: durchschnittliche Länge der QTc-Intervalle	S. 66
Tab. 4.2: durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle	S. 66
Tab. 4.3: medikamentös induzierte QTc-Intervall Verlängerung	S. 67
Tab. 4.4: LQTS Diagnosekriterien [Schwartz et al. 1993]	S. 69
Tab. 4.5: QTc-Intervall Verlängerung Sevofluran	S. 74
Tab. 5.1: durchschnittliche Verlängerung der QTc-Intervalle	S. 82
Tab. 11.1: lineare Regression Bazett Gesamtdatensatz	S. 106
Tab. 11.2: lineare Regression Fridericia Gesamtdatensatz	S. 107
Tab. 11.3: lineare Regression Framingham Gesamtdatensatz	S. 108
Tab. 11.4: lineare Regression Bazett Kerndatensatz	S. 109
Tab. 11.5: lineare Regression Fridericia Kerndatensatz	S. 110

Tab. 11.6: lineare Regression Framingham Kerndatensatz	S. 111
Tab. 11.7: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Bazett	S. 112
Tab. 11.8: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Fridericia	S. 113
Tab. 11.9: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Framingham	S. 114
Tab. 11.10: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Bazett	S. 115
Tab. 11.11: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Fridericia	S. 116
Tab. 11.12: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Framingham	S. 117
Tab. 11.13: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Bazett	S. 118
Tab. 11.14: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Fridericia	S. 119
Tab. 11.15: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Framingham	S. 120
Tab. 11.16: lineare Regression Subgruppe "Männer" Bazett	S. 121
Tab. 11.17: lineare Regression Subgruppe "Männer" Fridericia	S. 122
Tab. 11.18: lineare Regression Subgruppe "Männer" Framingham	S. 123
Tab. 11.19: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Bazett	S. 124
Tab. 11.20: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Fridericia	S. 125
Tab. 11.21: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Framingham	S. 126
Tab. 11.22: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Bazett	S. 127
Tab. 11.23: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Fridericia	S. 128
Tab. 11.24: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Framingham	S. 129
Tab. 11.25: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Bazett	S. 130
Tab. 11.26: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Fridericia	S. 131
Tab. 11.27: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Framingham	S. 132



# 10. Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1.1: normales EKG [Piper 2010]	S. 8
Abb. 1.2: Torsade de Pointes Tachykardie [Matsuhashi et al. 2010]	S.10
Abb. 2.1: Bestimmung von Anfang und Ende des QT-Intervalls	S. 24
Abb. 2.2: T-Wellen Konfigurationen [Goldenberg et al. 2006]	S. 25
Abb. 2.3: RR- und QT-Intervall [modifiziert n. Goldenberg et al. 2006]	S. 26
Abb. 3.1: Boxplots Gesamt- und Kerndatensatz	S. 35
Abb. 3.2: Histogramm und Q-Q-Diagramm Gesamtdatensatz (Bazett)	S. 37
Abb. 3.3: Histogramm und Q-Q-Diagramm Kerndatensatz (Bazett)	S. 38
Abb. 3.4: Streudiagramme Gesamt- und Kerndatensatz (Bazett)	S. 41
Abb. 3.5: Residuenanalyse Gesamtdatensatz (Bazett)	S. 45
Abb. 3.6: Residuenanalyse Kerndatensatz (Bazett)	S. 46
Abb. 11.1: Normalverteilung Bazett Gesamtdatensatz	S. 133
Abb. 11.2: Normalverteilung Bazett Kerndatensatz	S. 134
Abb. 11.3: Normalverteilung Fridericia Gesamtdatensatz	S. 135
Abb. 11.4: Normalverteilung Fridericia Kerndatensatz	S. 136
Abb. 11.5: Normalverteilung Framingham Gesamtdatensatz	S. 137
Abb. 11.6: Normalverteilung Framingham Kerndatensatz	S. 138
Abb. 11.7: statistischer Zusammenhang Bazett	S. 139
Abb. 11.8: statistischer Zusammenhang Fridericia	S. 140
Abb. 11.9: statistischer Zusammenhang Framingham	S. 141
Abb. 11.10: Residuenanalyse Bazett Histogramme	S. 142
Abb. 11.11: Residuenanalyse Bazett P-P-Diagramme	S. 143
Abb. 11.12: Residuenanalyse Bazett Streudiagramme	S. 144
Abb. 11.13: Residuenanalyse Fridericia Histogramme	S. 145
Abb. 11.14: Residuenanalyse Fridericia P-P-Diagramme	S. 146
Abb. 11.15: Residuenanalyse Fridericia Streudiagramme	S. 147
Abb. 11.16: Residuenanalyse Framingham Histogramme	S. 148
Abb. 11.17: Residuenanalyse Framingham P-P-Diagramme	S. 149
Abb. 11.18: Residuenanalyse Framingham Streudiagramme	S. 150
Abb. 11.19: Studien EKG	S. 151

# 11. Anhang

Tab. 11.1: lineare Regression Bazett Gesamtdatensatz

## Modellzusammenfassung(b) Bazett

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,331(a)	,109	,108	94,04329

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

## ANOVA(b) Bazett

Modell		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	771375,309	1	771375,309	87,219	≤ 0,001(a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

## Koeffizienten(a) Bazett

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2382,701	200,664		11,874	≤ 0,001
	Temperatur °C	-52,176	5,587	-,331	-9,339	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.2: lineare Regression Fridericia Gesamtdatensatz

Modellzusammenfassung(b) Fridericia

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,332(a)	,110	,109	77,60848

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

ANOVA(b) Fridericia

Modell		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	529918,972	1	529918,972	87,981	≤ 0,001 (a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a) Fridericia

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2046,359	165,597		12,357	≤ 0,001
	Temperatur °C	-43,246	4,611	-,332	-9,380	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.3: lineare Regression Framingham Gesamtdatensatz

Modellzusammenfassung(b) Framingham

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,312(a)	,097	,096	50,34989

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

ANOVA(b) Framingham

Modell		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	193657,593	1	193657,593	76,390	≤ 0,001 (a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a) Framingham

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1557,792	107,434		14,500	≤ 0,001
	Temperatur °C	-26,143	2,991	-,312	-8,740	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.4: lineare Regression Bazett Kerndatensatz

Modellzusammenfassung [b] Bazett

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,219(a)	,048	,045	91,24771

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

ANOVA(b) Bazett

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	169296,379	1	169296,379	20,333	≤ 0,001 (a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a) Bazett

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2596,951	458,650		5,662	≤ 0,001
	Temperatur °C	-57,587	12,771	-,219	-4,509	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.5: lineare Regression Fridericia Kerndatensatz

Modellzusammenfassung [b] Fridericia

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,217(a)	,047	,045	74,87452

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

ANOVA(b) Fridericia

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	112037,414	1	112037,414	19,985	≤ 0,001 (a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a) Fridericia

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2191,982	376,351		5,824	≤ 0,001
	Temperatur °C	-46,847	10,479	-,217	-4,470	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.6: lineare Regression Framingham Kerndatensatz

Modellzusammenfassung [b] Framingham

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,191(a)	,037	,034	48,71416

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

ANOVA(b) Framingham

Modell		Quadratsumme	Df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	36508,349	1	36508,349	15,384	≤ 0,001 (a)

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a) Framingham

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1588,739	244,858		6,488	≤ 0,001
	Temperatur °C	-26,742	6,818	-,191	-3,922	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.7: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,254(a)	,064	,062	91,94901

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	Df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	265202,421	1	265202,421	31,368	≤ 0,001 (a)
	Residuen	3855306,972	456	8454,621		
	Gesamt	4120509,393	457			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1976,677	260,196		7,597	≤ 0,001
	Temperatur °C	-40,630	7,254	-,254	-5,601	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett



Tab. 11.8: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,242(a)	,058	,056	76,03628

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	163599,146	1	163599,146	28,297	≤ 0,001 (a)
	Residuen	2636371,089	456	5781,516		
	Gesamt	2799970,236	457			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1645,240	215,166		7,646	≤ 0,001
	Temperatur °C	-31,911	5,999	-,242	-5,319	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.9: lineare Regression Subgruppe "Bypass" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,186(a)	,035	,033	50,55056

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	41939,851	1	41939,851	16,413	≤ 0,001 (a)
	Residuen	1165243,679	456	2555,359		
	Gesamt	1207183,531	457			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1199,875	143,047		8,388	≤ 0,001
	Temperatur °C	-16,157	3,988	-,186	-4,051	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.10: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,497(a)	,247	,241	95,35092

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	375251,826	1	375251,826	41,274	≤ 0,001 (a)
	Residuen	1145566,611	126	9091,799		
	Gesamt	1520818,437	127			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	3581,633	485,501		7,377	≤ 0,001
	Temperatur °C	-86,718	13,498	-,497	-6,424	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.11: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,496(a)	,246	,240	80,89904

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	268950,342	1	268950,342	41,095	≤ 0,001 (a)
	Residuen	824626,503	126	6544,655		
	Gesamt	1093576,846	127			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	3097,871	411,916		7,521	≤ 0,001
	Temperatur °C	-73,415	11,452	-,496	-6,411	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.12: lineare Regression Subgruppe "Klappe" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,467(a)	,218	,212	54,32509

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	103962,007	1	103962,007	35,227	≤ 0,001 (a)
	Residuen	371853,197	126	2951,216		
	Gesamt	475815,205	127			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2244,823	276,609		8,116	≤ 0,001
	Temperatur °C	-45,644	7,690	-,467	-5,935	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.13: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,407(a)	,165	,159	85,23159

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	178544,327	1	178544,327	24,578	≤ 0,001 (a)
	Residuen	900788,474	124	7264,423		
	Gesamt	1079332,801	125			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2345,723	368,953		6,358	≤ 0,001
	Temperatur °C	-50,745	10,236	-,407	-4,958	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.14: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,456(a)	,207	,201	67,56318

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	148187,324	1	148187,324	32,463	≤ 0,001 (a)
	Residuen	566033,122	124	4564,783		
	Gesamt	714220,446	125			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2168,333	292,470		7,414	≤ 0,001
	Temperatur °C	-46,230	8,114	-,456	-5,698	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.15: lineare Regression Subgruppe "Bypass + Klappe" Framingham

#### Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,599(a)	,359	,354	36,99172

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

#### ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	94931,180	1	94931,180	69,374	≤ 0,001 (a)
	Residuen	169680,038	124	1368,387		
	Gesamt	264611,218	125			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

#### Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1962,873	160,131		12,258	≤ 0,001
	Temperatur °C	-37,002	4,442	-,599	-8,329	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham



Tab. 11.16: lineare Regression Subgruppe "Männer" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,346(a)	,120	,118	94,25296

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	652077,860	1	652077,860	73,402	≤ 0,001 (a)
	Residuen	4779387,767	538	8883,620		
	Gesamt	5431465,628	539			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2429,633	223,689		10,862	≤ 0,001
	Temperatur °C	-53,442	6,238	-,346	-8,568	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.17: lineare Regression Subgruppe "Männer" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,345(a)	,119	,118	77,80798

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	440845,703	1	440845,703	72,818	≤ 0,001 (a)
	Residuen	3257095,675	538	6054,081		
	Gesamt	3697941,377	539			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2071,556	184,660		11,218	≤ 0,001
	Temperatur °C	-43,941	5,149	-,345	-8,533	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.18: lineare Regression Subgruppe "Männer" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,314(a)	,098	,097	50,53799

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	149909,132	1	149909,132	58,694	≤ 0,001 (a)
	Residuen	1374099,648	538	2554,089		
	Gesamt	1524008,781	539			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1537,109	119,941		12,816	≤ 0,001
	Temperatur °C	-25,624	3,345	-,314	-7,661	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.19: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,232(a)	,054	,048	93,59253

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	84333,450	1	84333,450	9,628	0,002(a)
	Residuen	1489125,637	170	8759,563		
	Gesamt	1573459,087	171			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2009,992	488,391		4,116	≤ 0,001
	Temperatur °C	-41,985	13,531	-,232	-3,103	0,002

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.20: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,260(a)	,067	,062	77,39298

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	73593,172	1	73593,172	12,287	≤ 0,001(a)
	Residuen	1018244,371	170	5989,673		
	Gesamt	1091837,543	171			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1900,256	403,858		4,705	≤ 0,001
	Temperatur °C	-39,221	11,189	-,260	-3,505	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.21: lineare Regression Subgruppe "Frauen" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,344(a)	,119	,113	49,30425

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	55574,218	1	55574,218	22,861	≤ 0,001 (a)
	Residuen	413254,586	170	2430,909		
	Gesamt	468828,805	171			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1850,801	257,283		7,194	≤ 0,001
	Temperatur °C	-34,083	7,128	-,344	-4,781	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.22: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,201(a)	,040	,035	93,56197

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	66659,632	1	66659,632	7,615	0,006(a)
	Residuen	1584445,547	181	8753,843		
	Gesamt	1651105,179	182			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1724,904	420,415		4,103	≤ 0,001
	Temperatur °C	-32,370	11,730	-,201	-2,760	0,006

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.23: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,184(a)	,034	,028	76,29763

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	Df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	36879,169	1	36879,169	6,335	0,013(a)
	Residuen	1053660,451	181	5821,328		
	Gesamt	1090539,620	182			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1400,080	342,839		4,084	≤ 0,001
	Temperatur °C	-24,077	9,566	-,184	-2,517	0,013

a Abhängige Variable: Fridericia



Tab. 11.24: lineare Regression Subgruppe "mit TEA" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,114(a)	,013	,008	48,25857

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	5550,851	1	5550,851	2,383	0,124(a)
	Residuen	421528,991	181	2328,889		
	Gesamt	427079,842	182			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	975,737	216,847		4,500	≤ 0,001
	Temperatur °C	-9,341	6,050	-,114	-1,544	0,124

a Abhängige Variable: Framingham

Tab. 11.25: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Bazett

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,367(a)	,135	,133	87,16225

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	624619,847	1	624619,847	82,216	≤ 0,001 (a)
	Residuen	4003754,536	527	7597,257		
	Gesamt	4628374,383	528			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Bazett

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2411,941	212,040		11,375	≤ 0,001
	Temperatur °C	-53,491	5,899	-,367	-9,067	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Bazett

Tab. 11.26: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Fridericia

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,372(a)	,139	,137	72,77460

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	448880,622	1	448880,622	84,756	≤ 0,001 (a)
	Residuen	2791066,962	527	5296,142		
	Gesamt	3239947,584	528			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Fridericia

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	2107,743	177,039		11,905	≤ 0,001
	Temperatur °C	-45,346	4,925	-,372	-9,206	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Fridericia

Tab. 11.27: lineare Regression Subgruppe "ohne TEA" Framingham

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,360(a)	,130	,128	48,87835

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

ANOVA(b)

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	187656,934	1	187656,934	78,547	≤ 0,001 (a)
	Residuen	1259051,976	527	2389,093		
	Gesamt	1446708,910	528			

a Einflussvariablen : (Konstante), Temperatur °C

b Abhängige Variable: Framingham

Koeffizienten(a)

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta	B	Standardfehler
1	(Konstante)	1664,987	118,907		14,002	≤ 0,001
	Temperatur °C	-29,319	3,308	-,360	-8,863	≤ 0,001

a Abhängige Variable: Framingham

Abb. 11.4: Normalverteilung Bazett Gesamtdatensatz

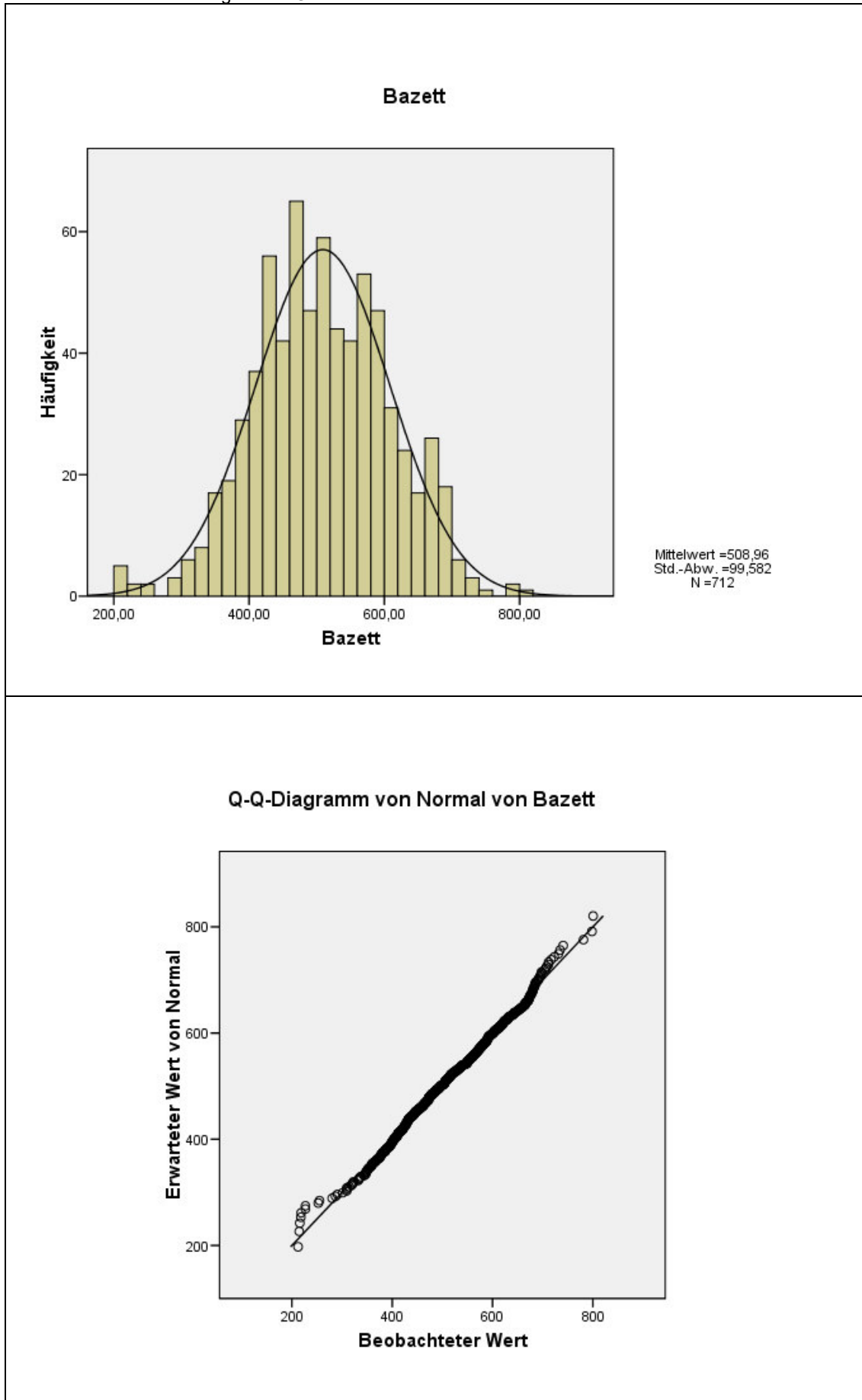


Abb. 11.2: Normalverteilung Bazett Kerndatensatz

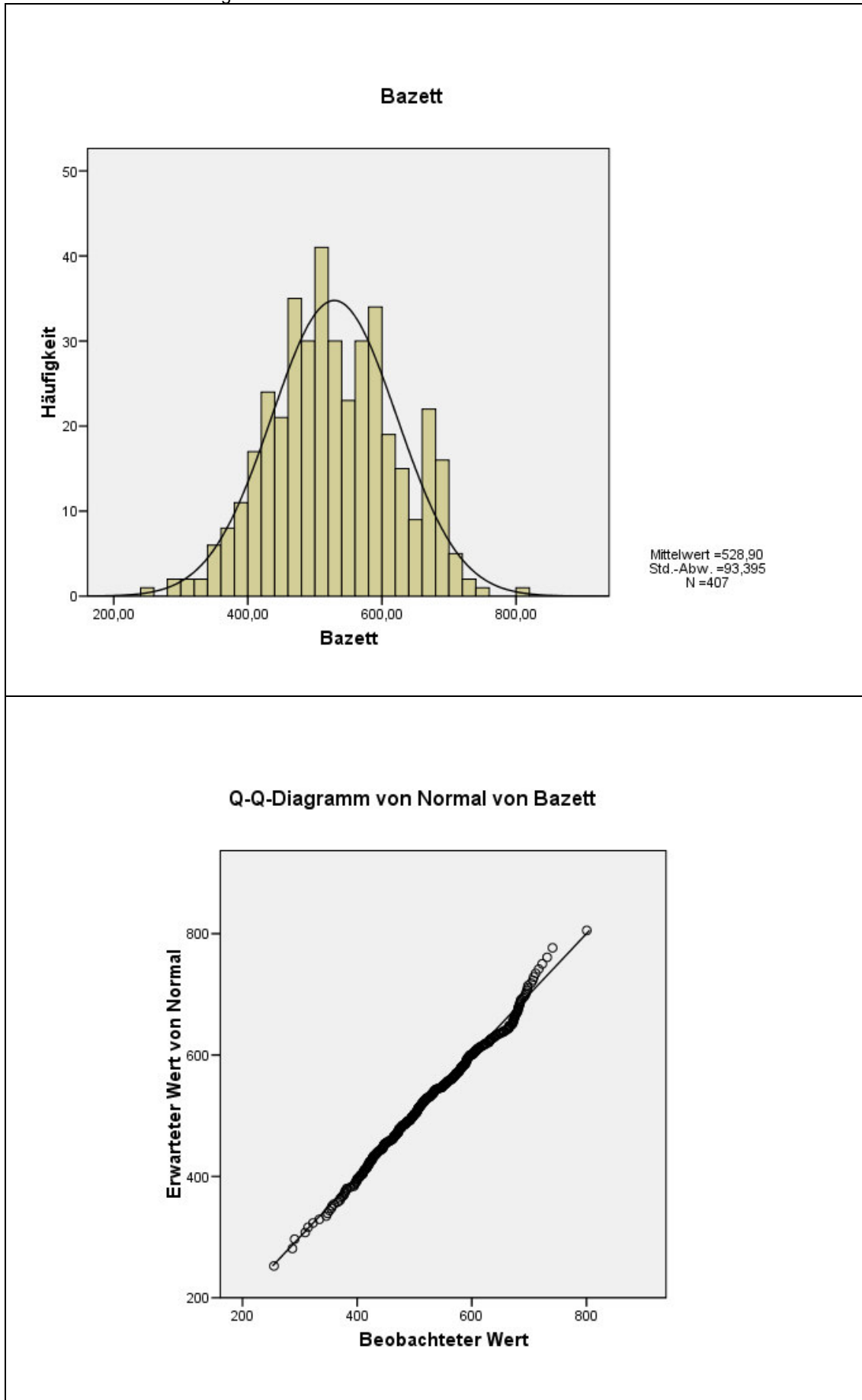


Abb. 11.3: Normalverteilung Fridericia Gesamtdatensatz

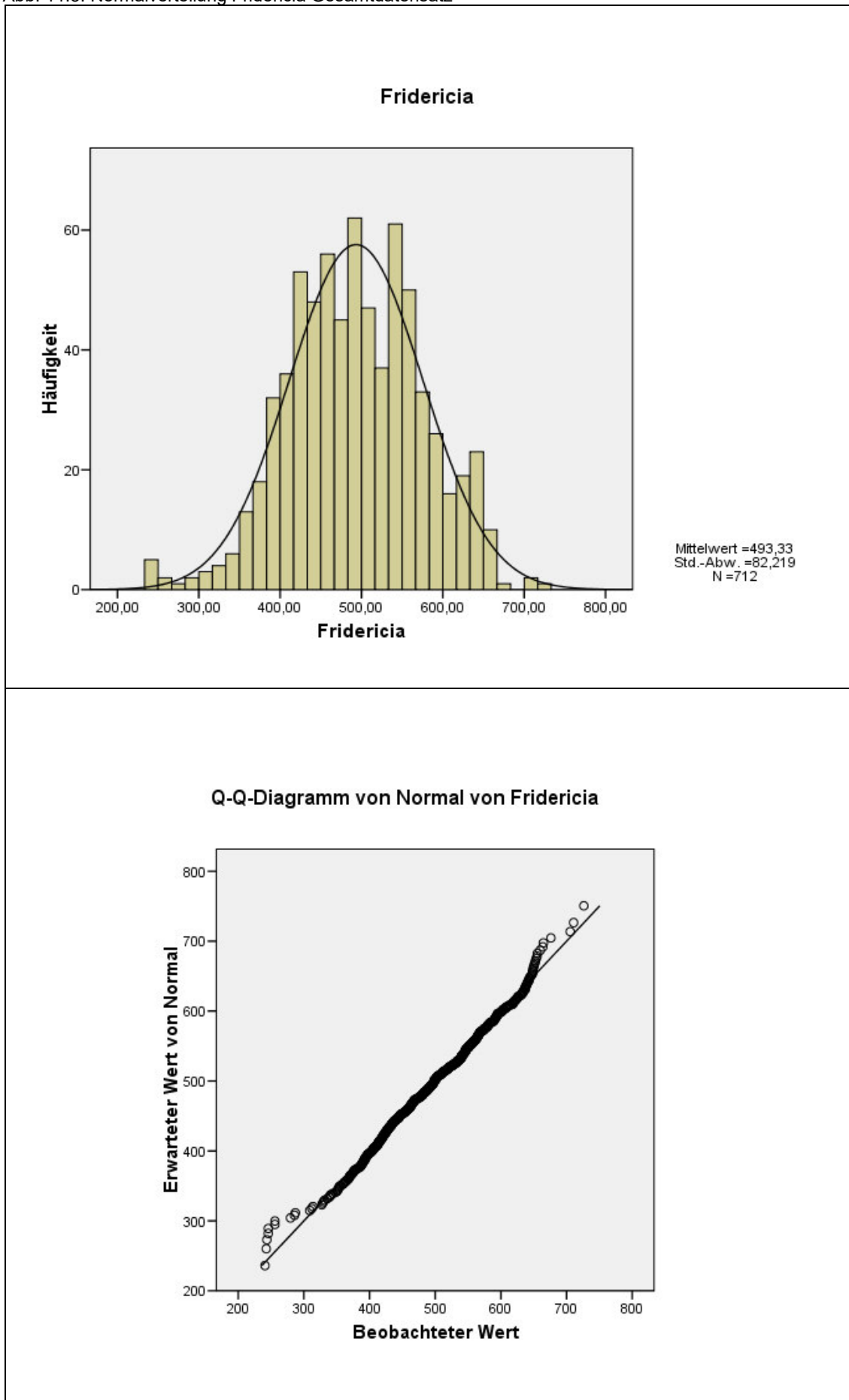


Abb. 11.4: Normalverteilung Fridericia Kerndatensatz

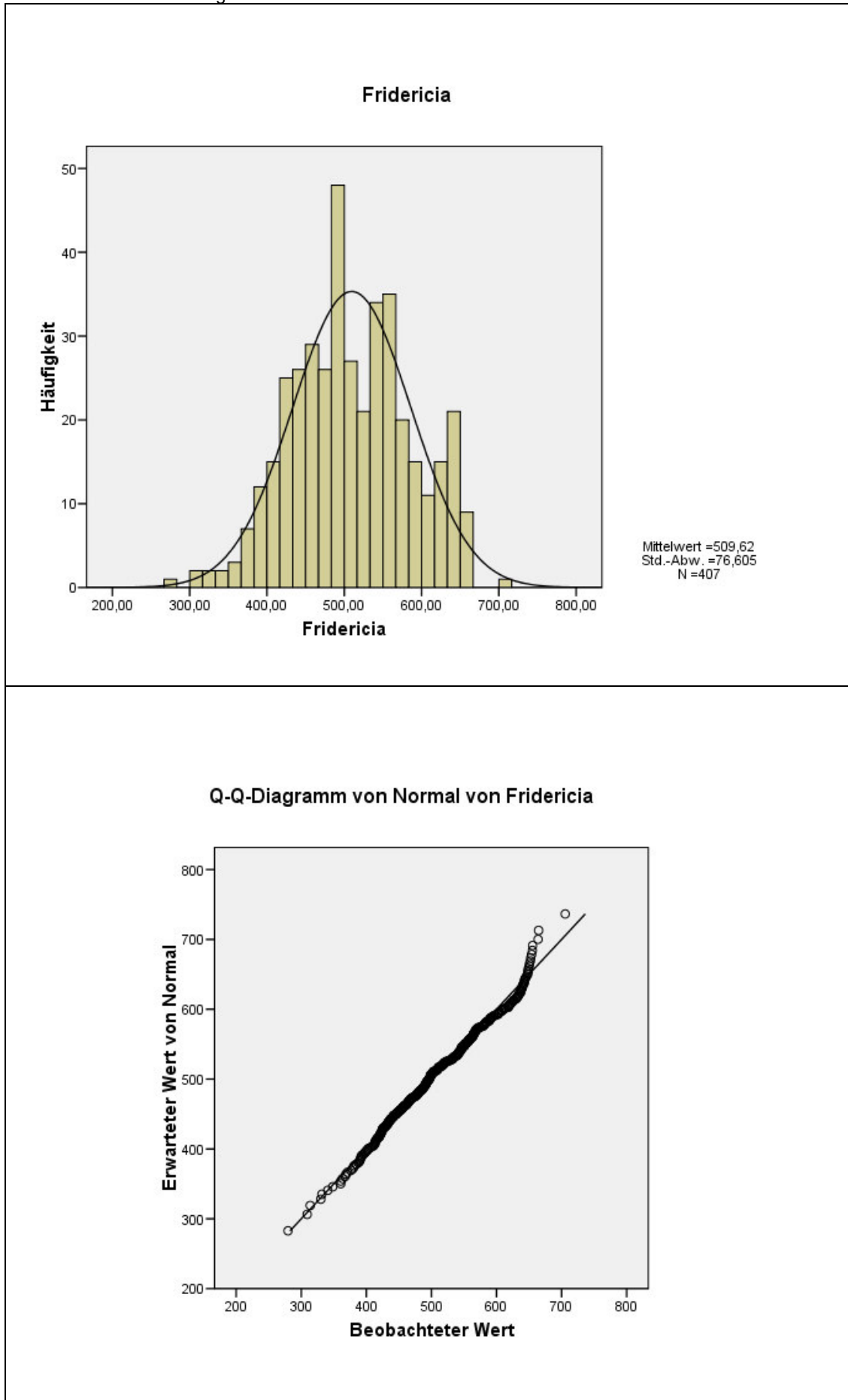




Abb. 11.5: Normalverteilung Framingham Gesamtdatensatz

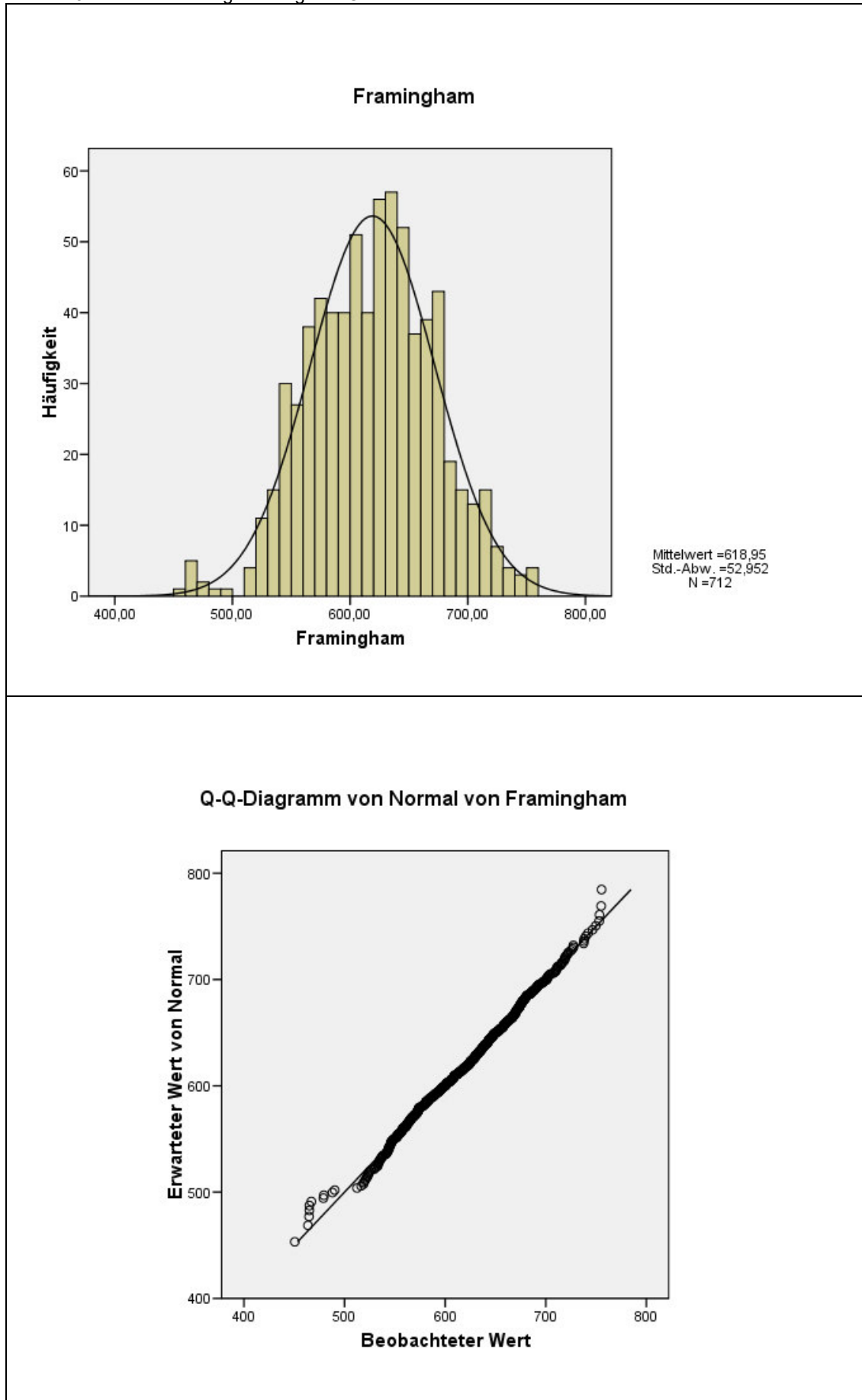


Abb. 11.6: Normalverteilung Framingham Kerndatensatz

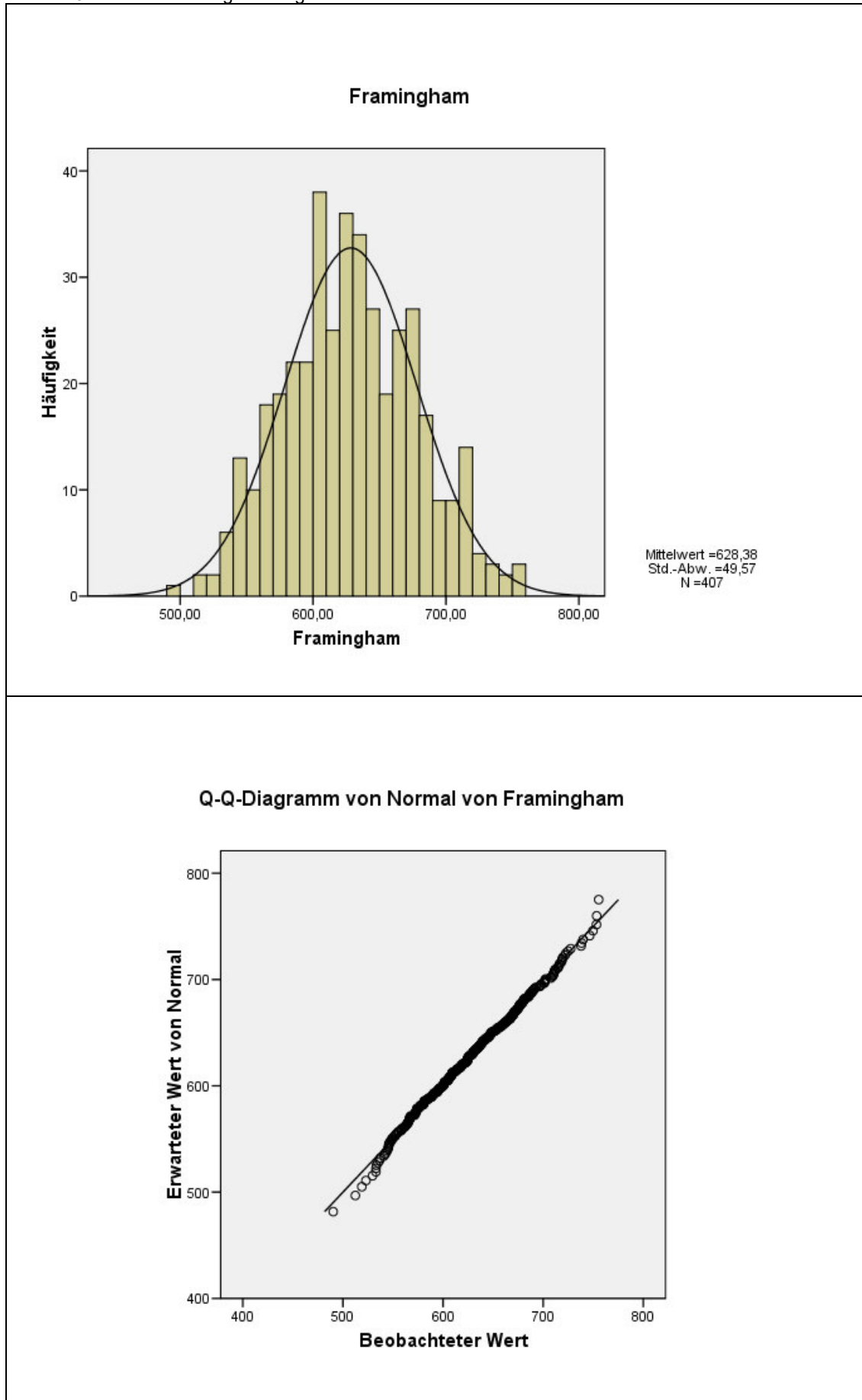
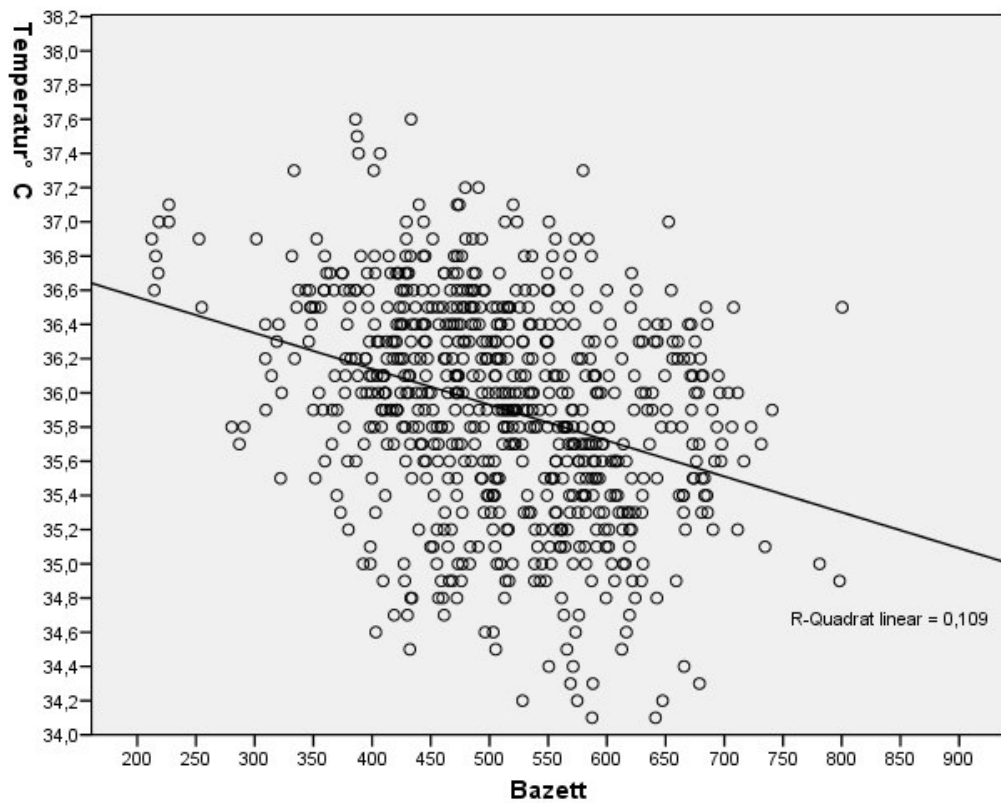


Abb. 11.7: statistischer Zusammenhang Bazett

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

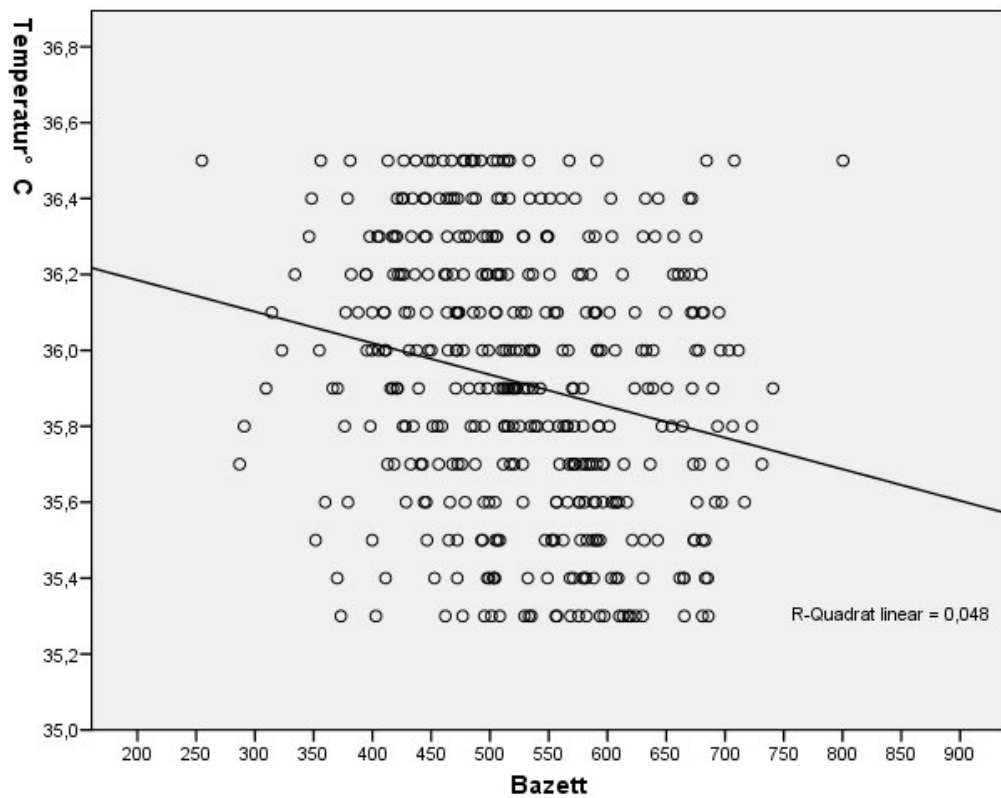
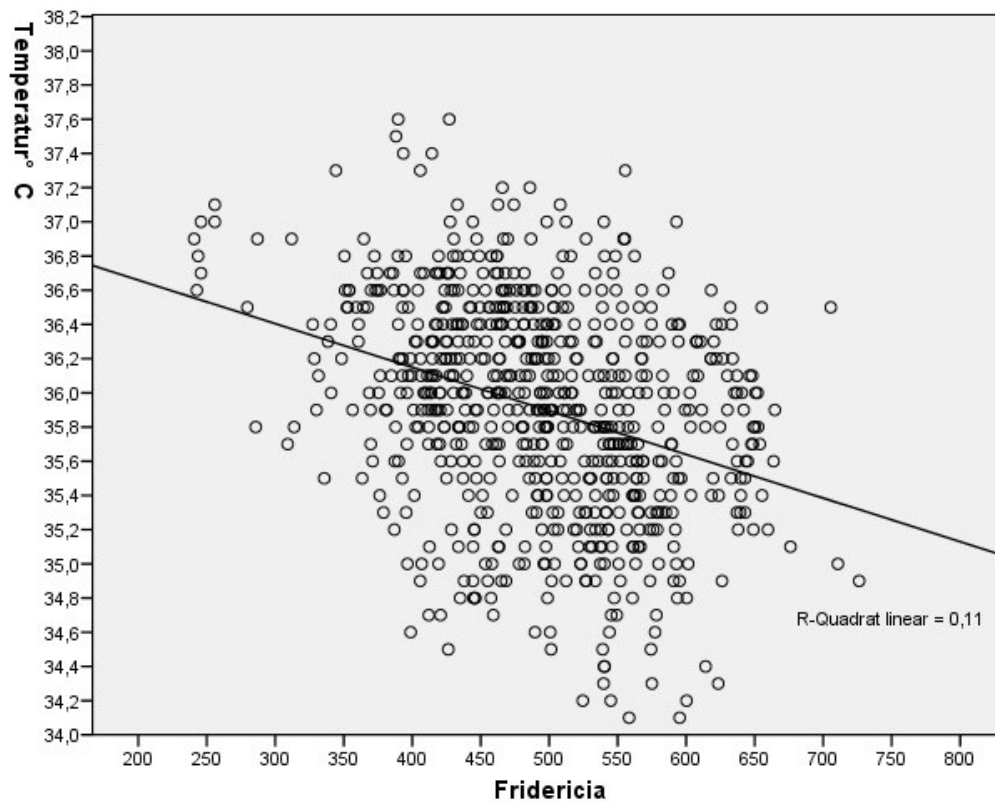


Abb. 11.8: statistischer Zusammenhang Fridericia

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

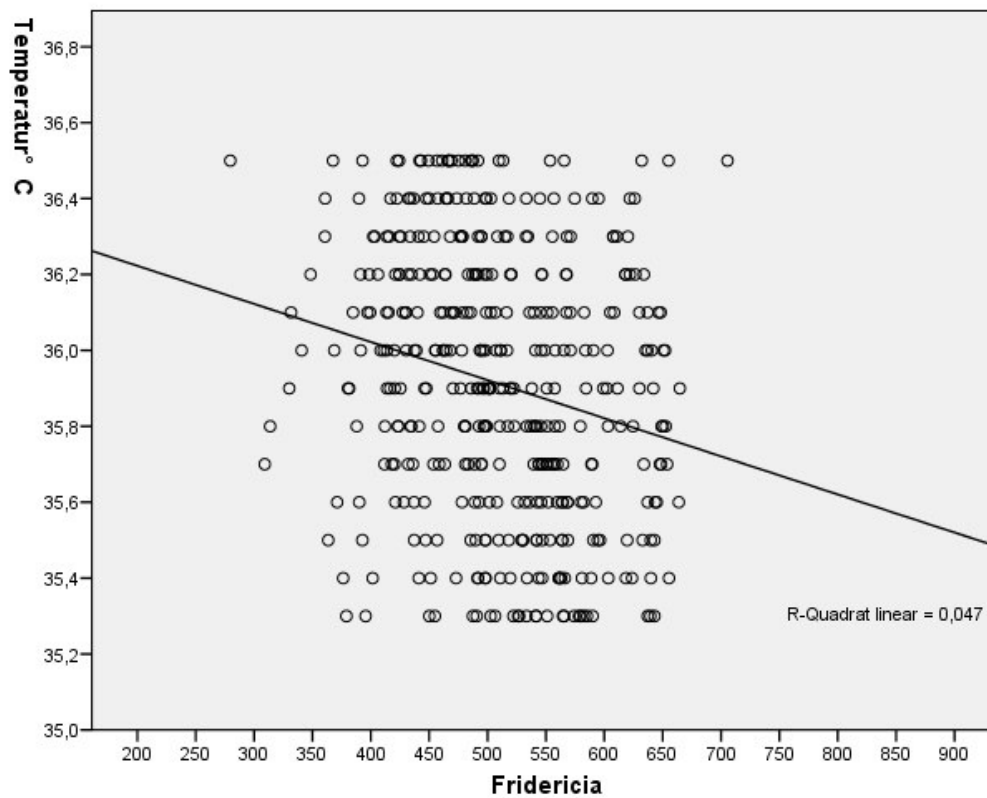
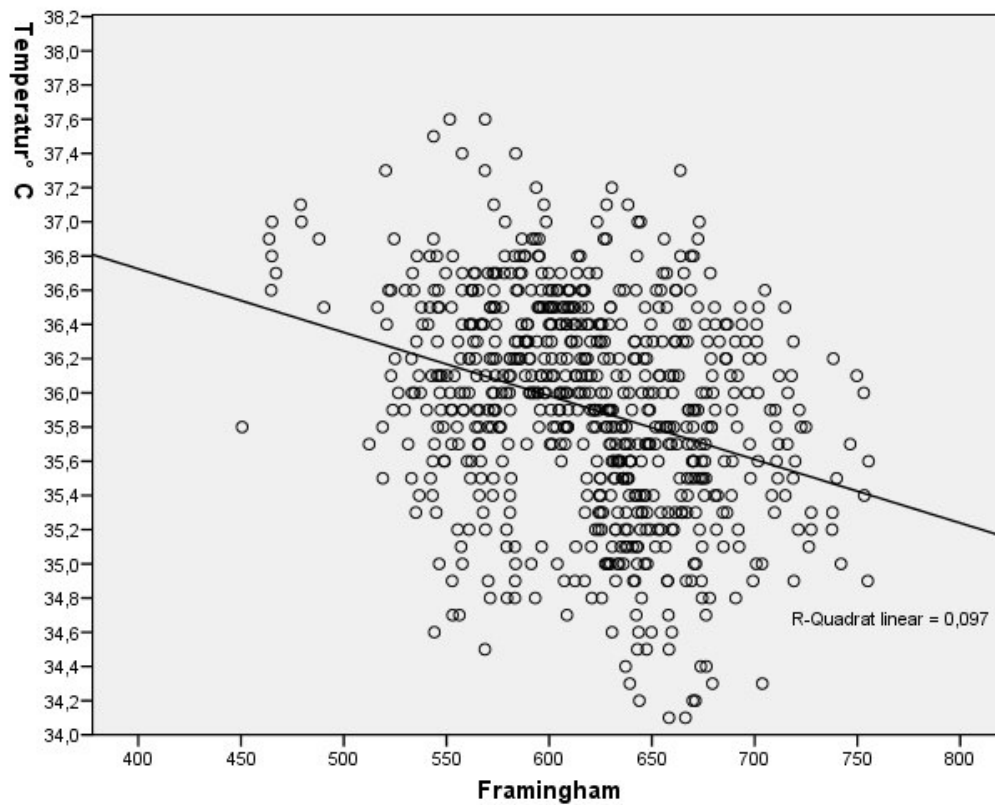


Abb. 11.9: statistischer Zusammenhang Framingham

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

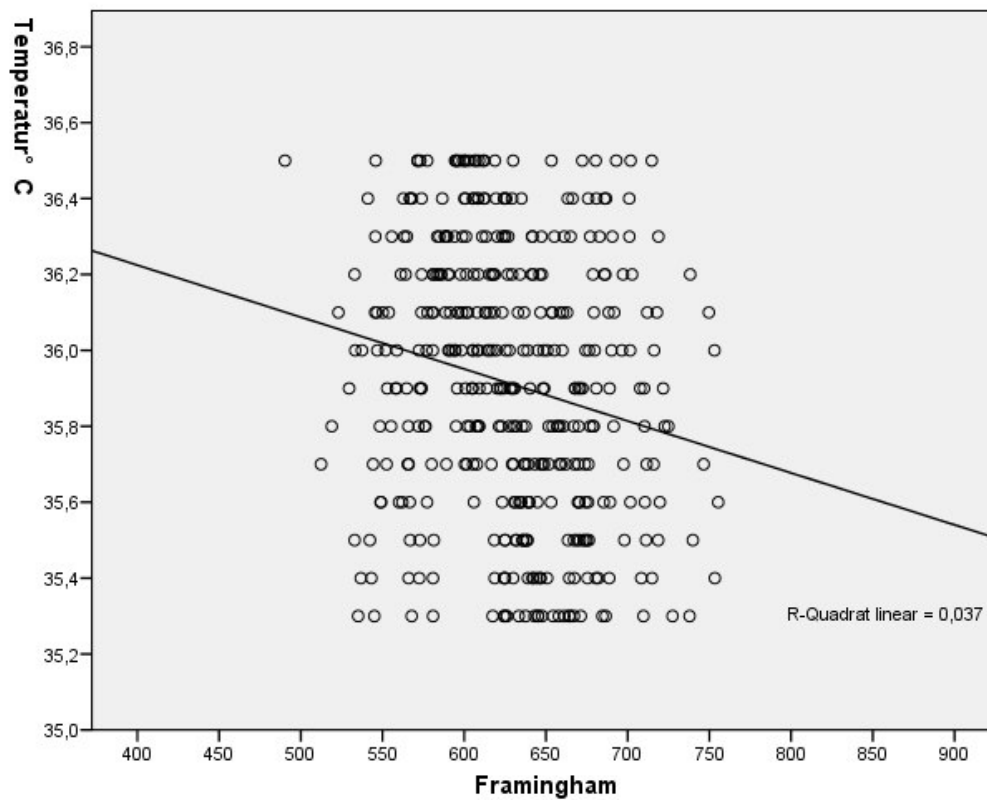
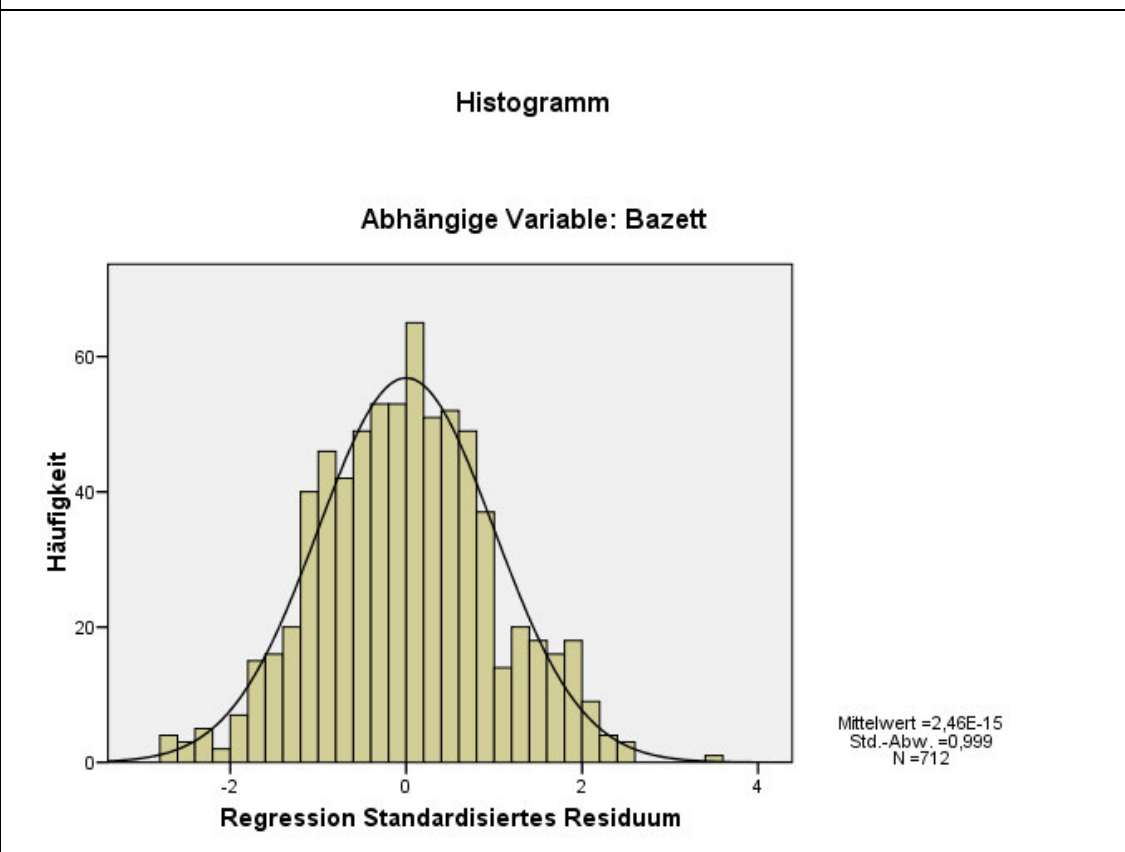


Abb. 11.10: Residuenanalyse Bazett Histogramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

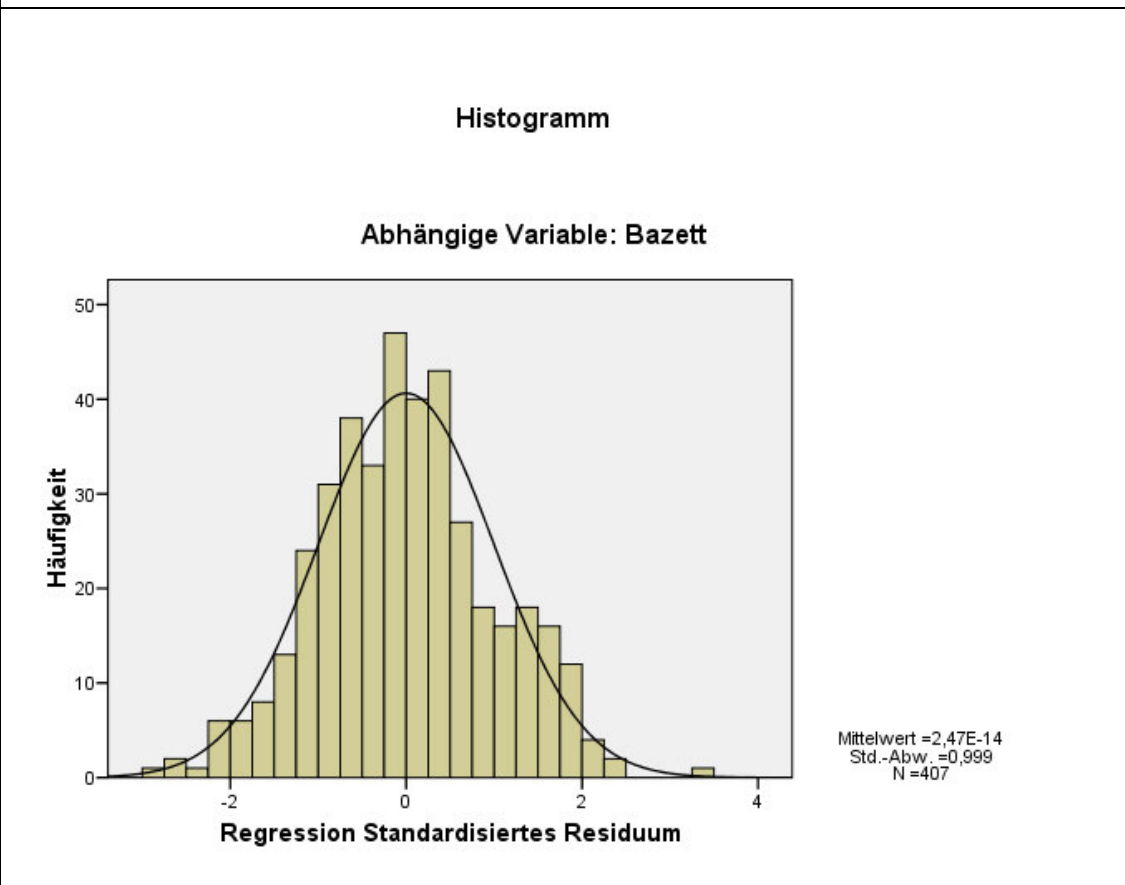
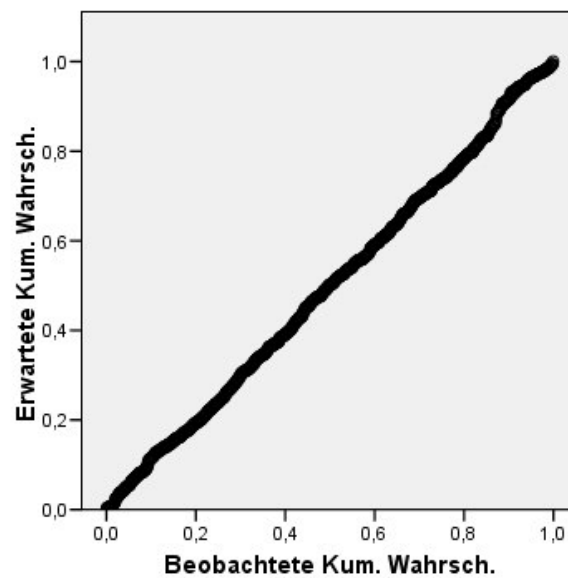


Abb. 11.11: Residuenanalyse Bazett P-P-Diagramme

Gesamtdatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Bazett**



Kerndatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Bazett**

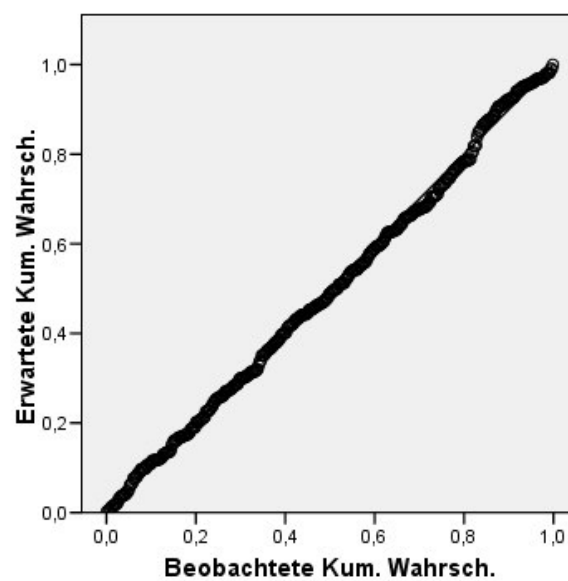
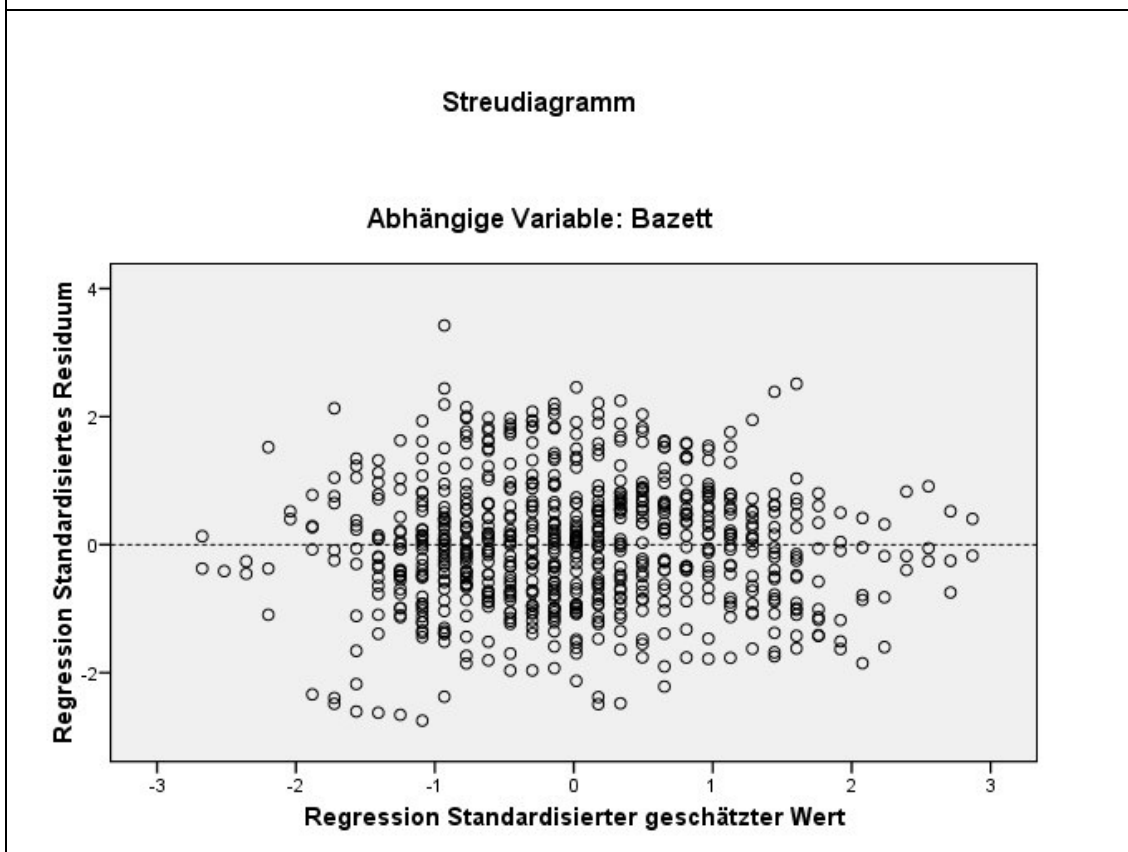


Abb. 11.12: Residuenanalyse Bazett Streudiagramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

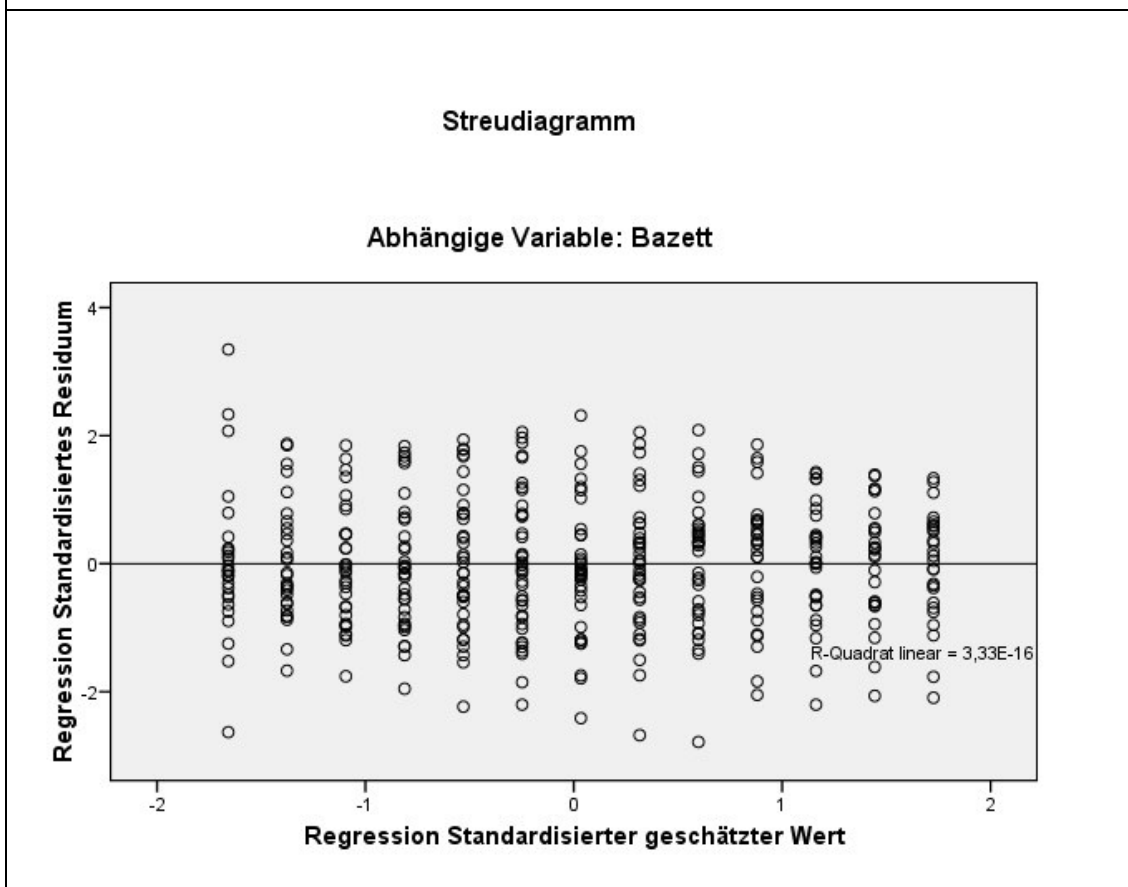
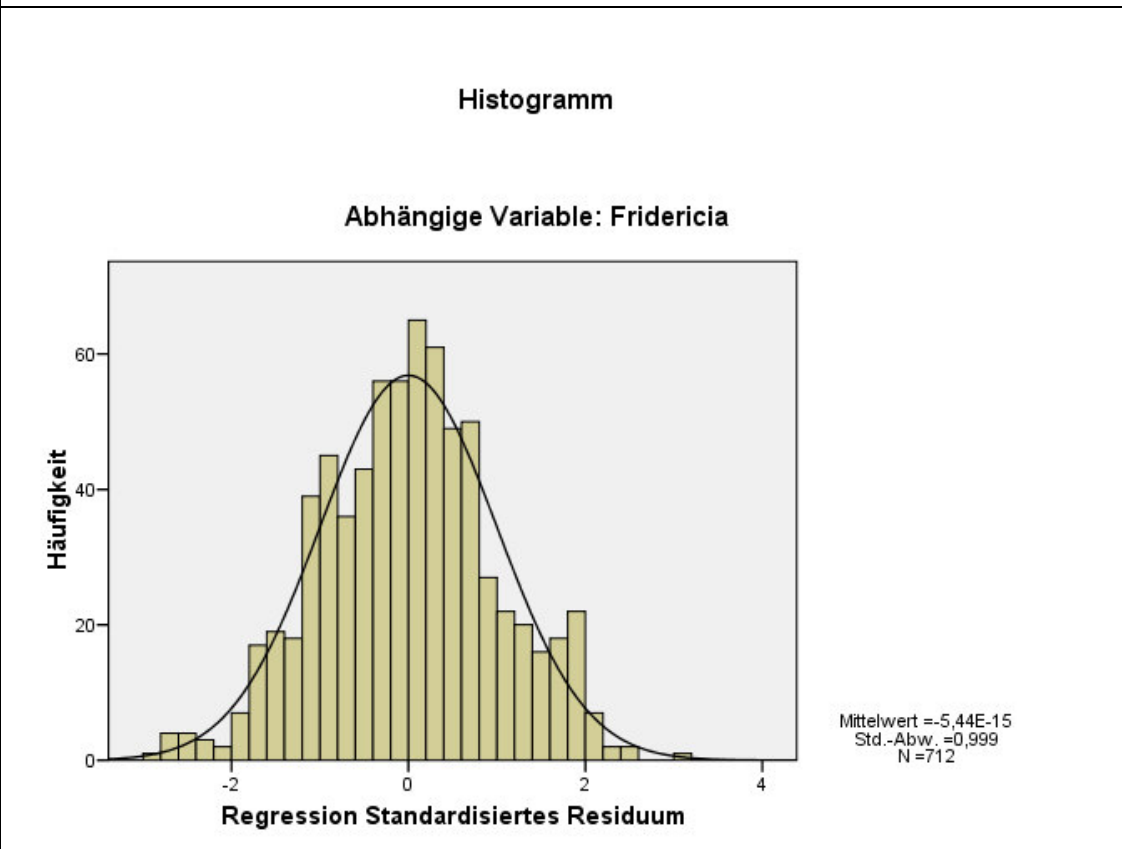




Abb. 11.13: Residuenanalyse Fridericia Histogramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

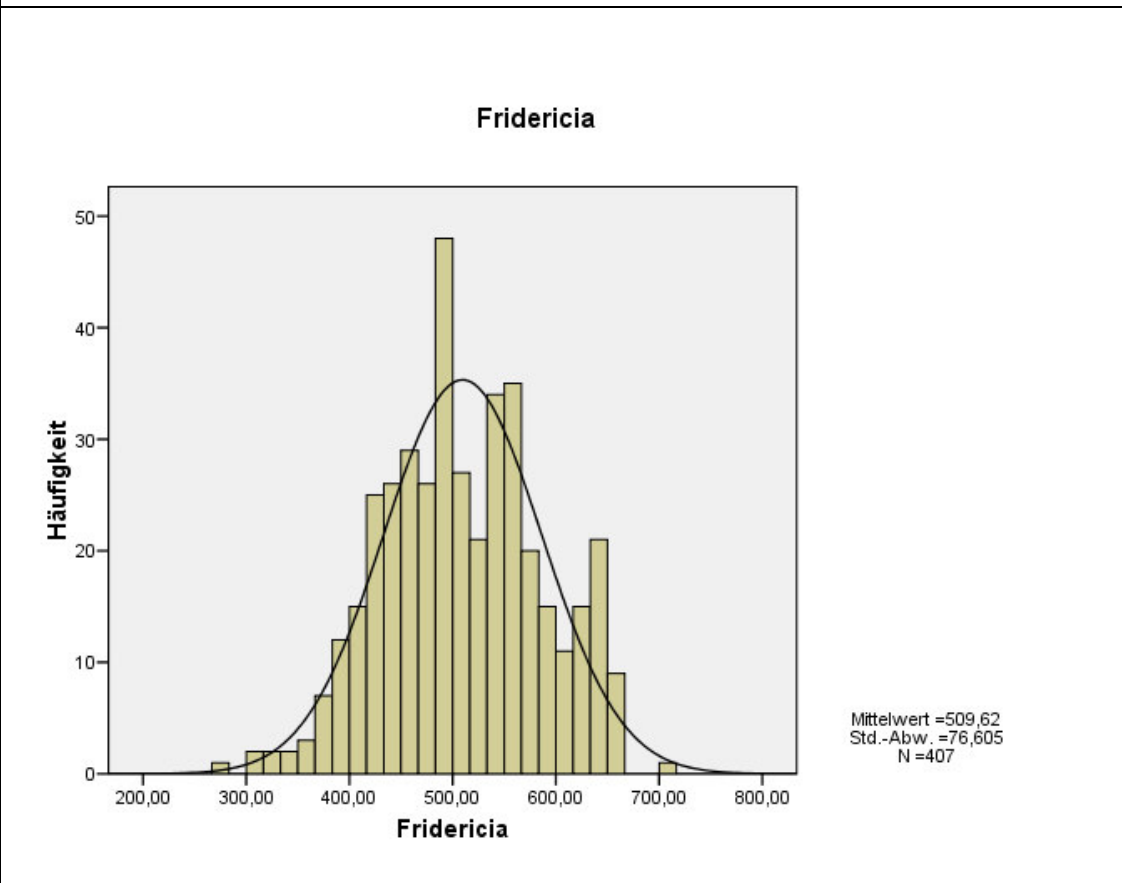
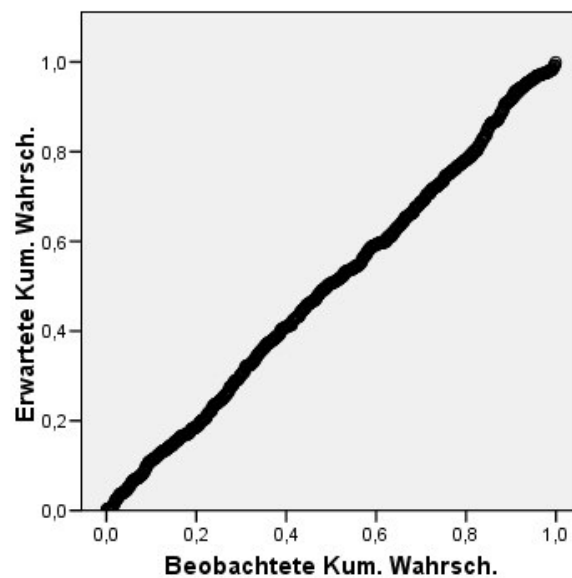


Abb. 11.14: Residuenanalyse Fridericia P-P-Diagramme

Gesamtdatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Fridericia**



Kerndatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Fridericia**

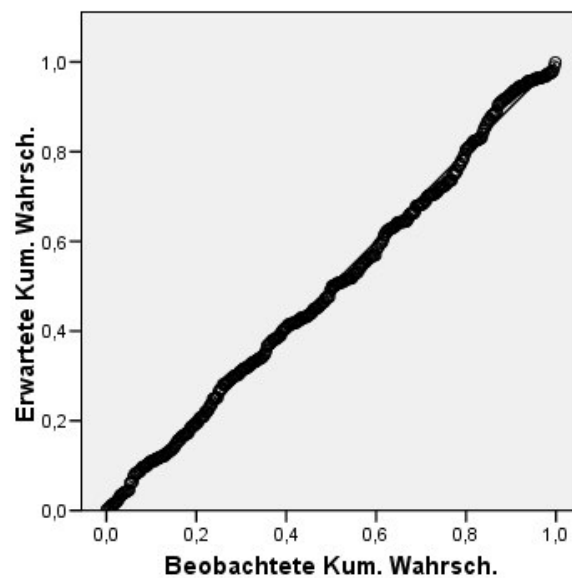
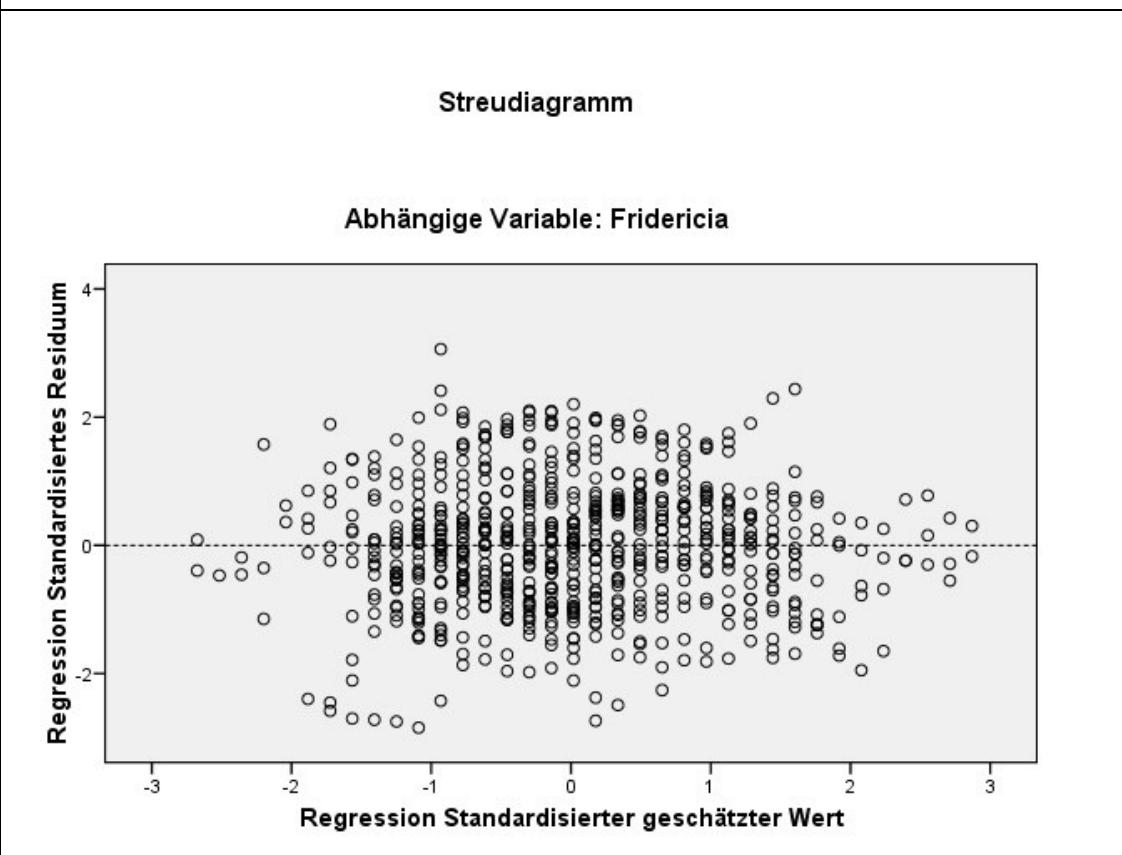


Abb. 11.15: Residuenanalyse Fridericia Streudiagramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

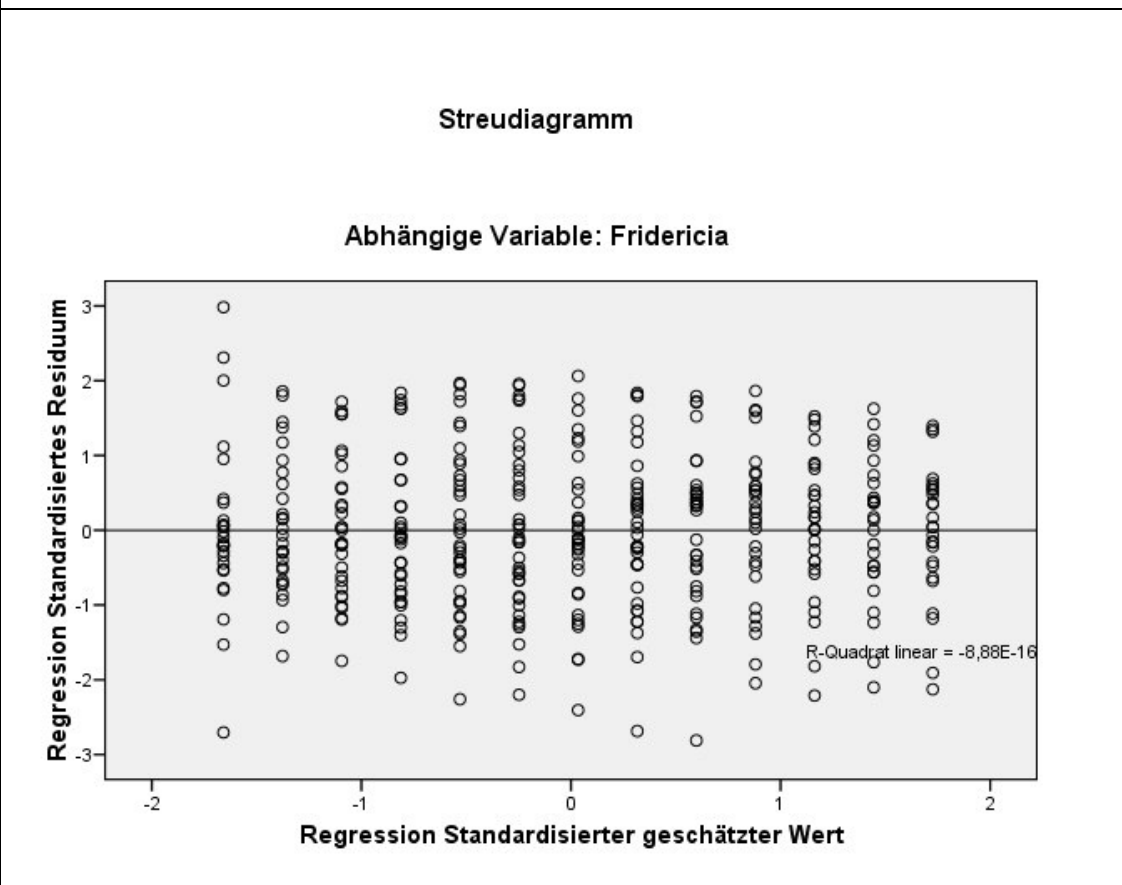
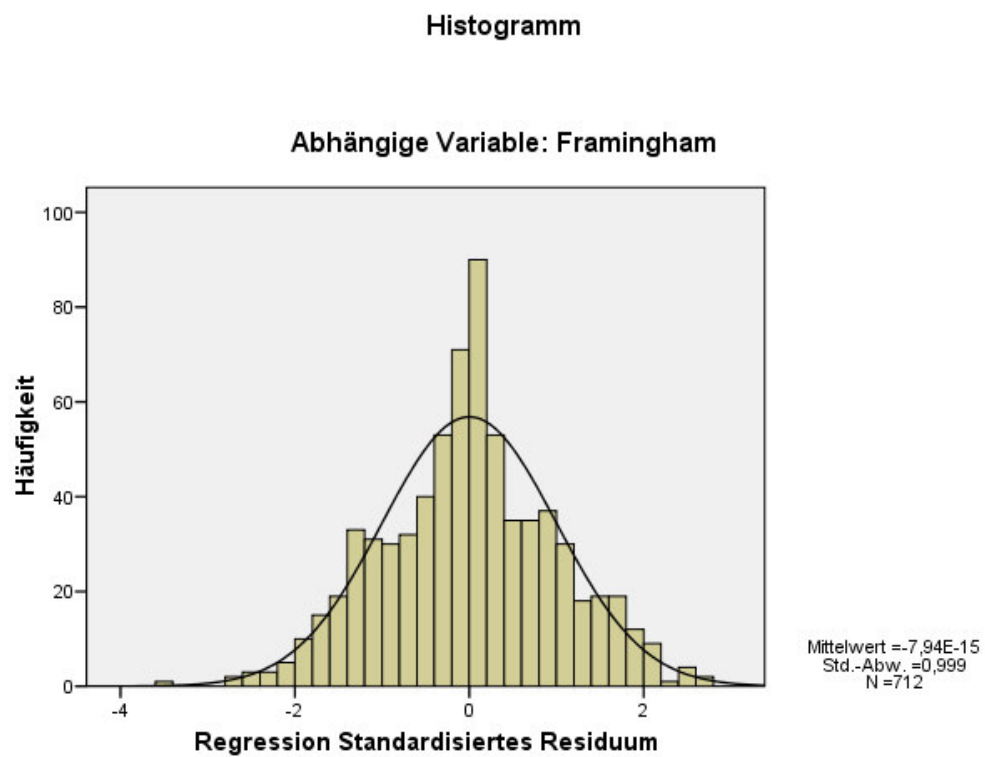


Abb. 11.16: Residuenanalyse Framingham Histogramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

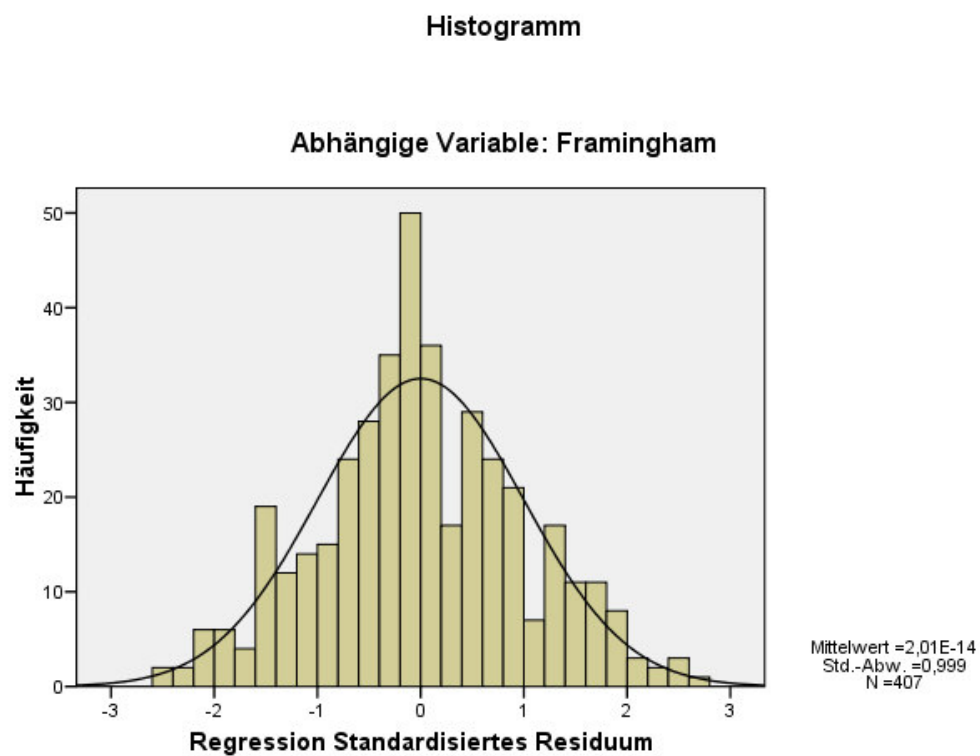
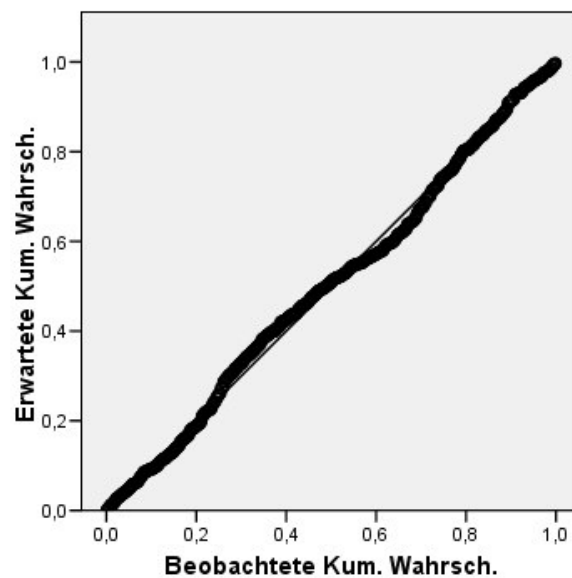


Abb. 11.17: Residuenanalyse Framingham P-P-Diagramme

Gesamtdatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Framingham**



Kerndatensatz

**P-P-Diagramm von Standardisiertes Residuum**

**Abhängige Variable: Framingham**

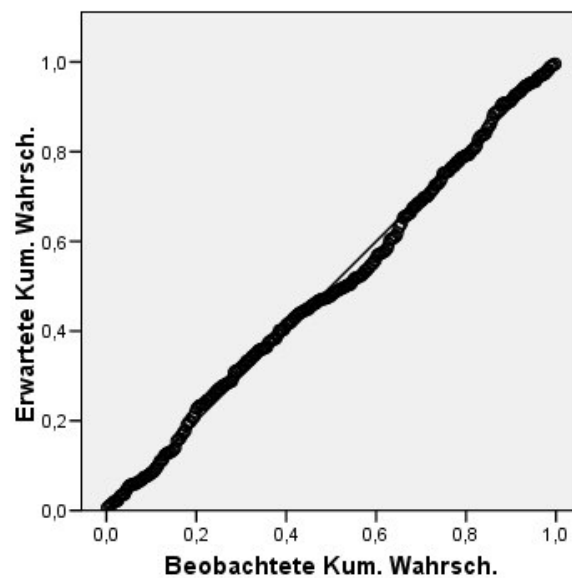
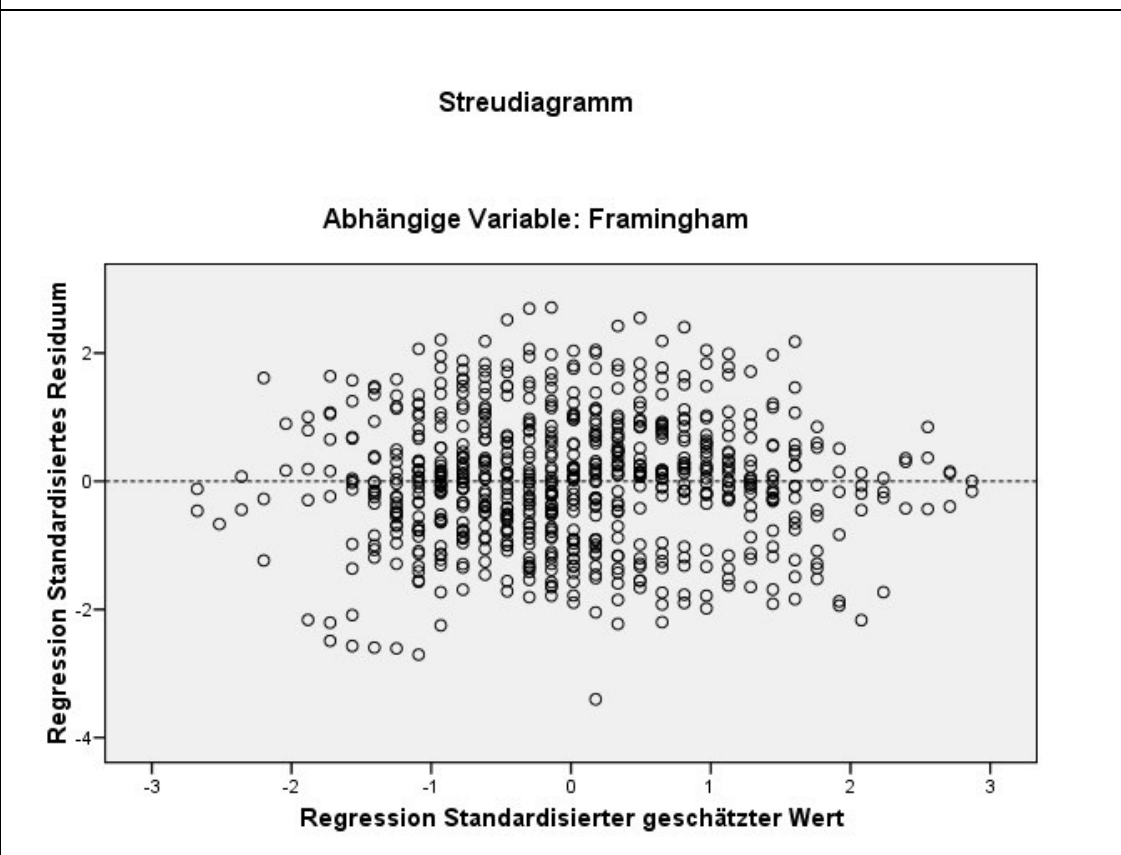


Abb. 11.18: Residuenanalyse Framingham Streudiagramme

Gesamtdatensatz



Kerndatensatz

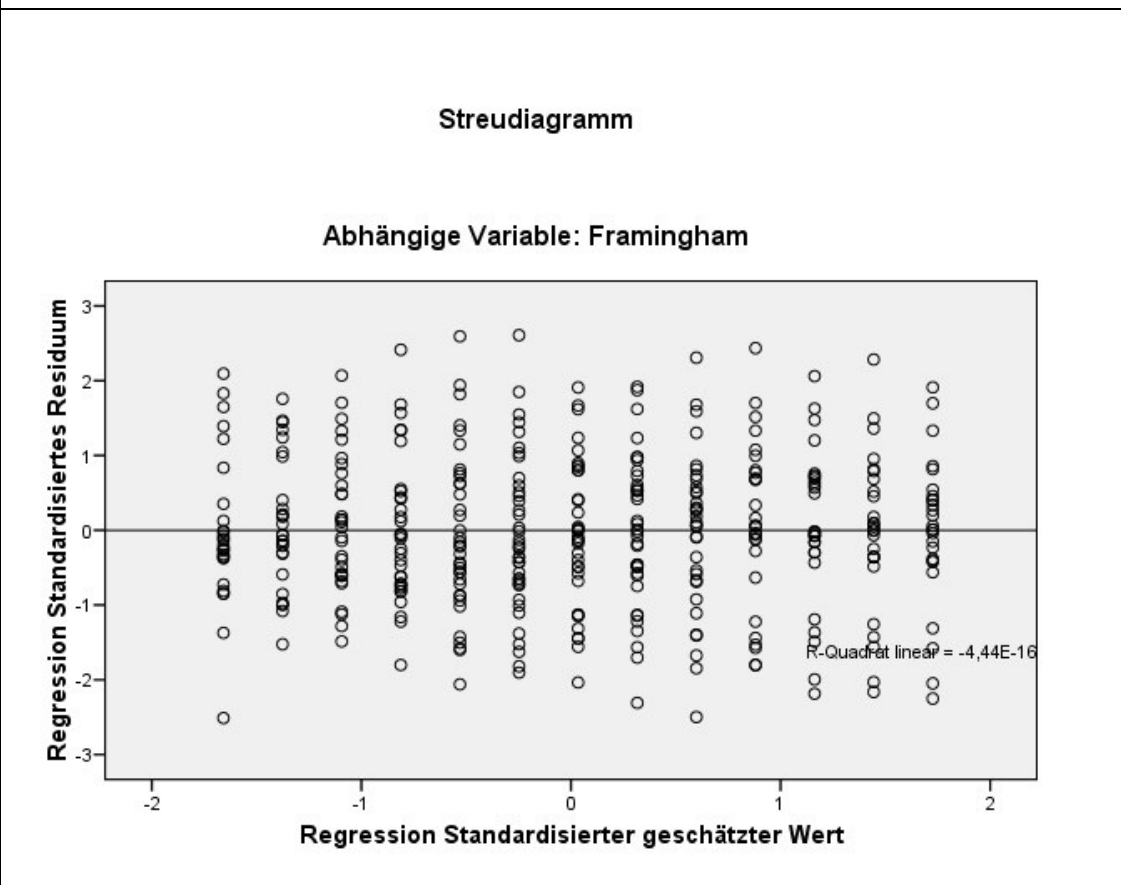
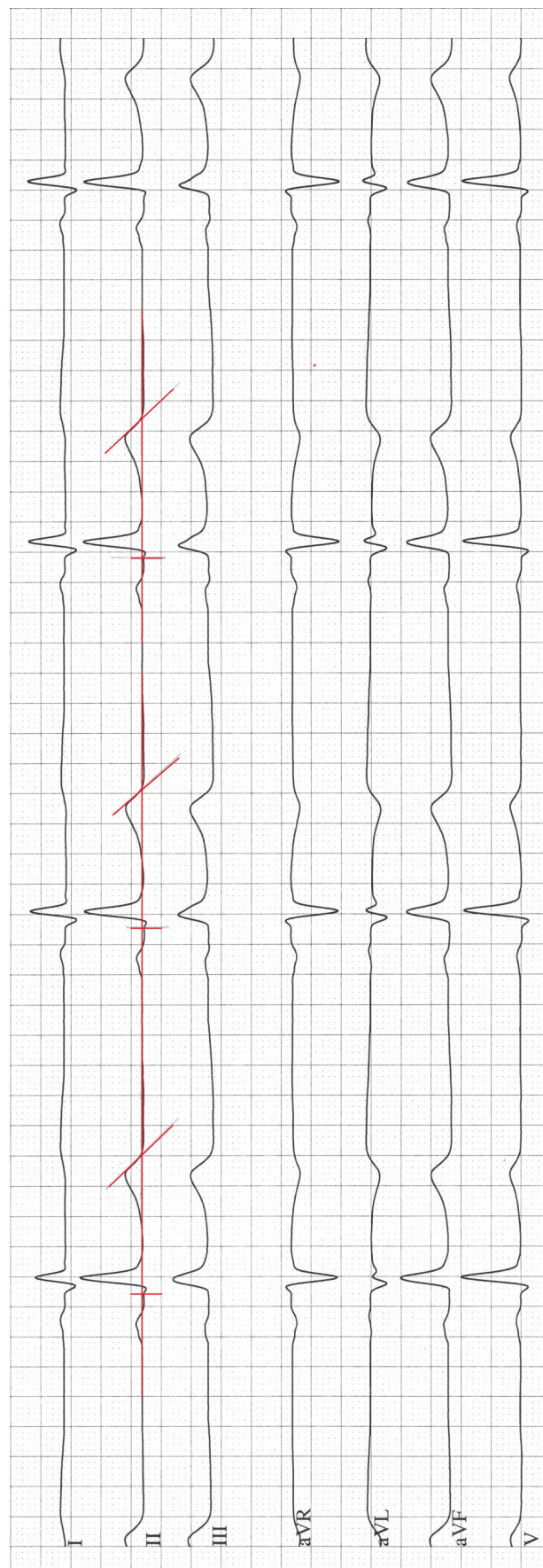


Abb. 11.19: Studien EKG



# AzCERT-Listen (via CredibleMeds®)

## Medikamente die QT-Verlängerung und/oder TdP auslösen (kombinierte Liste)

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Alituzon (PR)	Uroxatral	Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others	Ezogabine (Retigabine) (PR)	Potiga and others
Anantidine (CR)	Symmetrel and others	Cisapride (KR)	Propulsid	Famotidine (PR)	Peppid and others
Amiodarone (KR)	Cordarone and others	Clasapride (KR)	Celesta and others	Felbamate (PR)	Felbatol
Amisulpride (CR)	Solan and others	Clarithromycin (KR)	Blaxin and others	Fingolimod (PR)	Gilenya
Antitryptine (CR)	Elavil (Discontinued 0/13) and others	Clomipramine (PR)	Anafрани	Flecainide (KR)	Tamboor and others
Apophoterion B (CR)	Funglin and others	Clozapine (PR)	Clozani and others	Fluonazole (KR)	Diffucan and others
Aragrelide (KR)	Agrylin and others	Cocaine (KR)	Cocaine	Fluxoxetine (CR)	Prozac and others
Apomorphine (PR)	Apokyn and others	Crizotinib (PR)	Xalitor	Flupentixol (PR)	Depixol and others
Apriprazole (PR)	Abilly and others	Cyamemazine (cyamemprazine) (PR)	Terdan	Fluvoxamine (CR)	Favem and others
Arsenic trioxide (KR)	Tisenerox	Dabrafenib (PR)	Tafilar	Foscamet (PR)	Foscarvir
Arteminol-piperazine (PR)	Euratesim	Dasatinib (PR)	Spycel	Furosemide (furosemide) (CR)	Lasix and others
Asenapine (PR)	Saphris and others	Degarelix (PR)	Firmagon	Gallantamine (CR)	Reminyl and others
Asenizole (KR)	Hismanal	Delamanid (PR)	Deltyba	Garrenoxacin (CR)	Geminax
Atazanavir (CR)	Reyataz	Desipramine (PR)	Pertofane and others	Garlfoxacin (KR)	Tequin
Atomoxetine (PR)	Strattera	Desmedetomidine (PR)	Precedex and others	Gemifloxacin (PR)	Factive
Azithromycin (KR)	Zithromax and others	Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others	Granisetron (PR)	Kytril and others
Bedaquiline (PR)	Sirturo	Disopyramide (KR)	Norpace	Grepafloxacin (KR)	Raxar
Bendamustine (PR)	Treanda and others	Dofetilide (KR)	Tikosyn	Halofantrine (KR)	Halfan
Bendroflumethiazide or bendroflumethiazide (CR)	Apinnox	Dolasetron (PR)	Anzemet	Haloperidol (KR)	Halidol (US & UK) and others
Bepidil (KR)	Vasoor	Domeperidone (KR)	Motilium and others	Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others
Bortezomib (PR)	Velcade and others	Domepidil (KR)	Antiocept	Hydrocodone - ER (PR)	Hysingla, 4 ER and others
Bosutinib (PR)	Bosulf	Donegon (CR)	Sinequan and others	Hydroxychloroquine (CR)	Plaquenil and others
Buprenorphine (PR)	Burnans and others	Dronedarine (KR)	Multaq	Hydroxyzine (CR)	Atarax and others
Capecitabine (PR)	Xeloda	Droperidol (KR)	Inapsine and others	Ibogaine (KR)	None
Centinib (PR)	Zyadua	Efavirenz (PR)	Sustiva and others	Ibutilide (KR)	Convent
Chloral hydrate (CR)	Aquaehoral and others	Ethinulin mesylate (PR)	Halaven	lloperidone (PR)	Fanapt and others
Chloroquine (KR)	Aralen	Erythronoyl (KR)	E.E.S. and others	Imipramine (mellipramine) (PR)	Tofranil
Chlorpromazine (KR)	Thorazine and others	Escitalopram (KR)	Cipraxel and others	Indapamide (CR)	Lozol and others
Clofazolin (KR)	Pletal	Escmeprazole (CR)	Nexium and others	Isradipine (PR)	Dynacirc



Generic Name	Brand Name
Itraconazole (CR)	Sporanox and others
Ibuprofen (CR)	Procardian and others
Ketoconazole (CR)	Nizoral and others
Lansoprazole (CR)	Prevacid
Lapatinib (PR)	Tykerb and others
Larvalinb (PR)	Larviva
Leuprolide (PR)	Lupron and others
Levofloxacin (KR)	Levaquin and others
Levonorgestrel (KR)	Norplan and others
Levonorgestrel acetate (KR)	Ornam
Levosulpiride (KR)	Lesaud and others
Lithium (PR)	Esalith and others
Loperamide (CR)	Imodium and many other OTC and Rx brands
Mefenone (PR)	Bunt and others
Mesoridazine (KR)	Sereniti
Methazone (KR)	Dooqiline and others
Metoprolol (CR)	Regin and others
Metronidazole (CR)	Flagyl and many others
Mifepristone (PR)	Konim and others
Mirabegron (PR)	Myrbegiq
Mirtazapine (PR)	Remeron
Moxifloxacin (KR)	Umelec and others
Moxifloxacin (KR)	Avelox and others
Nefazodone (CR)	Viasept
Nicotinamide (PR)	Candene
Nicotinamide (PR)	Tasigna
Nifedipine (PR)	Norcan and others
Nifedipine (PR)	Pamelor and others
Nifedipine (PR)	Flonin
Nifedipine (PR)	Zylrexa and others
Nifedipine (PR)	Loxex and others
Nifedipine (PR)	Zoran and others
Nifedipine (PR)	Tagitso
Nifedipine (PR)	Exoxin

Generic Name	Brand Name
Oxycodone (PR)	Pilodyn and others
Paliperidone (PR)	Invenga and others
Paracetamol (PR)	Fajdak
Paroxetine HCl (mifepristone)	Protonix and others
Paroxetine HCl (mifepristone)	none
Paroxetine (CR)	Paxil and others
Paroxetine (CR)	Sigilox
Paroxetine (CR)	Vortent
Paroxetine (CR)	Pentam
Paroxetine (CR)	Definity
Paroxetine (CR)	Trilidon and others
Paroxetine (CR)	Suniprim
Paroxetine (CR)	Crap
Paroxetine (CR)	Dipexon (EU) and others
Paroxetine (CR)	Noxall and others
Paroxetine (CR)	Lorelio
Paroxetine (CR)	Provesty and others
Paroxetine (CR)	Phenergan
Paroxetine (CR)	Opinon and others
Paroxetine (CR)	Domal and others
Paroxetine (CR)	Serogue
Paroxetine (CR)	Quinagile and others
Paroxetine (CR)	Quiaquin
Paroxetine (CR)	Ranexa and others
Paroxetine (CR)	Eduant and others
Paroxetine (CR)	Risperdal
Paroxetine (CR)	Norur
Paroxetine (CR)	Isodax
Paroxetine (CR)	Rufide and others
Paroxetine (CR)	Invase (control)
Paroxetine (CR)	Seridex and others
Paroxetine (CR)	Zonit and others
Paroxetine (CR)	Ulane and others

Generic Name	Brand Name
Sildenafil (PR)	VEDICARE
Sildenafil (PR)	Nexavar
Sildenafil (PR)	Beipax and others
Sildenafil (PR)	Zagam
Sildenafil (PR)	Dogmali and others
Sildenafil (PR)	Barnell and others
Sildenafil (PR)	Silent
Sildenafil (PR)	Prograf and others
Sildenafil (PR)	Novader (discontinued 6/13) and others
Sildenafil (PR)	Incio and others
Sildenafil (PR)	Vizaliv
Sildenafil (PR)	Ketek
Sildenafil (PR)	Sedone
Sildenafil (PR)	Terpress and others
Sildenafil (PR)	Micrum and others
Sildenafil (PR)	Nilman and others
Sildenafil (PR)	Melam and others
Sildenafil (PR)	Tapidol and others
Sildenafil (PR)	Zanifer and others
Sildenafil (PR)	Detrol and others
Sildenafil (PR)	Demdex and others
Sildenafil (PR)	Ferreton
Sildenafil (PR)	Desyre (discontinued 6/13) and others
Sildenafil (PR)	Sumonil and others
Sildenafil (PR)	Navolan and others
Sildenafil (PR)	Capreata
Sildenafil (PR)	Levitra
Sildenafil (PR)	Zedort
Sildenafil (PR)	Erexit and others
Sildenafil (PR)	Vifend
Sildenafil (PR)	Zoniza
Sildenafil (PR)	Geodon and others
Sildenafil (PR)	Loxopion and others

## Medikamente die bei LQTS vermieden werden sollten

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Albuterol (salbutamol) (SR)	Proventil and others	Bepidil (KR)	Vascor	Delamand (PR)	Delyba
Alfuzosin (PR)	Uroxatral	Bortezomib (PR)	Velcade and others	Desipramine (PR)	Pertofrane and others
Amantadine (CR)	Symmetrel and others	Bosutinib (PR)	Bosulf	Dexmedetomidine (PR)	Precedex and others
Amiodarone (KR)	Cordarone and others	Buprenorphine (PR)	Butrans and others	Dexamethy/phenidate (SR)	Focalin and others
Amisulpride (CR)	Solian and others	Capectabine (PR)	Xeloda	Dextroamphetamine (Dexamfetamine) (SR)	Dexedrine and others
Amitriptyline (CR)	Elavil (Discontinued 6/13) and others	Ceritinb (PR)	Zykadia	Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others
Amphetamine (Amfetamine) (SR)	Adderal-XR and others	Chloral hydrate (CR)	Aquachloral and others	Disopyramide (KR)	Norpace
Amphotericin B (CR)	Fungilin and others	Chloroquine (KR)	Aralen	Dobutamine (SR)	Dobutrex
Anagrelide (KR)	Agrilyn and others	Cilostazol (KR)	Pletal	Dofetilide (KR)	Tikosyn
Aponorphine (PR)	Apokyn and others	Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others	Dolasetron (PR)	Anzemet
Arformoterol (SR)	Brovana	Cisapride (KR)	Propulsid	Domperidone (KR)	Motilium and others
Arpiprazole (PR)	Ablify and others	Citalopram (KR)	Celexa and others	Donepezil (KR)	Aricept
Arsenic trioxide (KR)	Trisenox	Clarithromycin (KR)	Biaxin and others	Dopamine (SR)	Intropine
Arteminol+piperazine (PR)	Eurartesim	Clozapine (PR)	Anafranil	Doxepin (CR)	Sinequan and others
Asenapine (PR)	Saphris and others	Cocaine (KR)	Cocaine	Dronedarone (KR)	Multaq
Astemizole (KR)	Hismanal	Crizotinb (PR)	Xalkori	Droperidol (KR)	Inapsine and others
Atazanavir (CR)	Reyataz	Cyanemazine (cyanepromazine) (PR)	Tercian	Droxidopa (SR)	Nothera
Atomoxetine (PR)	Strattera	Dabrafenib (PR)	Tafinlar	Efavirenz (PR)	Sustiva and others
Azithromycin (KR)	Zitromax and others	Dasatinib (PR)	Spycel	Ephedrine (SR)	Rynatuss and others
Bedaquiline (PR)	Sirturo	Degarelix (PR)	Firmagon	Epinephrine (adrenaline) (SR)	Primatene and others
Bendamustine (PR)	Treanda and others			Eribulin mesylate (PR)	Halaven
Bendroflumethazide or bendrofluazide (CR)	Aprirox			Erythromycin (KR)	E.E.S. and others

Generic Name	Brand Name
Escitalopram (KR)	Cipraxel and others
Esomeprazole (CR)	Nexium and others
Ezogabine (Religabine) (PR)	Potiga and others
Famotidine (PR)	Pepcid and others
Felbamate (PR)	Felbatol
Fenfluramine (SR)	Pondimin and others
Fingolimod (PR)	Gilenya
Flecainide (KR)	TambooCor and others
Fluconazole (KR)	Diflucan and others
Fluoxetine (CR)	Prozac and others
Flupentixol (PR)	Depixol and others
Fluvoxamine (CR)	Faverin and others
Fomoterol (SR)	Foracil and others
Foscarnet (PR)	Foscavir
Furosemide (furosemide) (CR)	Lasix and others
Galantamine (CR)	Reminyl and others
Garenoxacin (CR)	Gemrax
Garifloxacin (KR)	Teguin
Gemfibrozil (PR)	Factive
Gemisetron (PR)	Kytil and others
Grepafloxacin (KR)	Raxar
Halofantrine (KR)	Halfan
Haloperidol (KR)	Halidol (US & UK) and others
Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others
Hydrocodone - ER (PR)	Hydrogels, ER and others
Hydroxychloroquine (CR)	Plaquenil and others

Generic Name	Brand Name
Hydroxyzine (CR)	Atarax and others
Ibogaine (KR)	None
Ibutilone (KR)	Concert
Iloperidone (PR)	Fanapt and others
Imipramine (nortriptyline) (PR)	Tofranil
Indapamide (CR)	Lozol and others
Isoproterenol (SR)	Medihaler-Iso and others
Irsatidine (PR)	Dynacirc
Itrazconazole (CR)	Sporanox and others
Ivabradine (CR)	Procoralan and others
Keftonazole (CR)	Nizoral and others
Lansoprazole (CR)	Prevacid
Lapatinib (PR)	Tykerb and others
Lenvatinib (PR)	Lenvima
Leuprolide (PR)	Lupron and others
Levabutozol (levsalbutamol) (SR)	Xopenex and others
Letroxacin (KR)	Letroquin and others
Levonorgestrel (KR)	Nosiman and others
Levonorgestrel acetate (KR)	Orlaam
Levosulpiride (KR)	Lesuride and others
Lisdexamfetamine (SR)	Vyvanse
Lithium (PR)	Eskalith and others
Loperamide (CR)	Imodium and many other OTC and Rx brands
Mefenone (PR)	Bunil and others
Mesclorazine (KR)	Serenil
Mefenoprofenol (mefenoprofenol) (SR)	Metaprel and others

Generic Name	Brand Name
Methadone (KR)	Dolophine and others
Methamphetamine (Methamphetamine) (SR)	Desoxyn and others
Methyphenidate (SR)	Ritalin and others
Metoprolol (CR)	Reglan and others
Metronidazole (CR)	Flagyl and many others
Midocline (SR)	Prokarsine and others
Mifepristone (PR)	Korlym and others
Mirabegron (PR)	Myrbetriq
Mirtazapine (PR)	Remeron
Moxipril/HCTZ (PR)	Uniletic and others
Moxifloxacin (KR)	Avelox and others
Nelfinavir (CR)	Viracept
Nicardipine (PR)	Cardene
Nilotinib (PR)	Tasigna
Norepinephrine (SR)	Levophed
Norfloxacin (PR)	Noroxin and others
Nortriptyline (PR)	Pamelor and others
Ofloxacin (PR)	Floxin
Olanzapine (CR)	Zyprexa and others
Oxolastrol (SR)	Siviteral Respimat
Omeprazole (CR)	Losec and others
Ornanesetron (KR)	Zofran and others
Osimertinib (PR)	Targisso
Oxaliplatin (KR)	Eloxatin
Oxytocin (PR)	Pitocin and others
Pallipendone (PR)	Invega and others



Generic Name	Brand Name
Pamabiosat (PR)	Farydak
Pantoprazole (CR)	Protonix and others
Papaverine HCl (intra- ocular) (KR)	none
Paroxetine (CR)	Paxil and others
Paritected (PR)	Signifor
Pazopanib (PR)	Voltemp
Pentamidine (KR)	Pentam
Perflutren lipid microspheres (PR)	Definity
Perphenazine (PR)	Trialon and others
Phentermine (SR)	Adipex P and others
Phenylephrine (SR)	Necosynephrine
Phenylpropanolamine (SR)	Acutrim and others
Pilocarpine (PR)	Sunmyhm
Pimozide (KR)	Orap
Pipampzone (PR)	Digiperon (E.U.) and others
Posaconazole (CR)	Noxafil and others
Probuol (KR)	Lorelco
Procainamide (KR)	Pronestyl and others
Promethazine (PR)	Phenergan
Propofol (KR)	Diprivan and others
Prothipendyl (PR)	Dominal and others
Pseudoephedrine (SR)	PediaCare and others
Quetiapine (CR)	Seroquel
Quinine (KR)	Quinaglate and others
Quinine sulfate (CR)	Quataquin

Generic Name	Brand Name
Ranolazine (CR)	Ranexa and others
Rilpivirine (PR)	Edurant and others
Risperidone (PR)	Risperdal
Ritodrine (SR)	Yutopar
Ritonavir (CR)	Norvir
Romidepsin (PR)	Isotodax
Roxithromycin (KR)	Rulide and others
Salmeterol (SR)	Serevent and others
Sagivavir (PR)	Invisase(combo)
Serindole (PR)	Serdolact and others
Serrafine (CR)	Zolof and others
Sevoflurane (KR)	Ulane and others
Shidranine (SR)	Meridia
Sildenafil (PR)	VESicare
Sorafenib (PR)	Nexavar
Sotalol (KR)	Betapace and others
Spafloxacin (KR)	Zagam
Sulpiride (KR)	Dognall and others
Sulopride (KR)	Barnell and others
Sunitinib (PR)	Sutent
Tacrolimus (PR)	Prograf and others
Tamoxifen (PR)	Nolvadex(discontinued 8/13) and others
Telaprevir (CR)	Inviso and others
Telavancin (PR)	Vibativ
Telithromycin (PR)	Ketek

Generic Name	Brand Name
Terbutaline (SR)	Brethine and others
Terfenadine (KR)	Seldane
Teripressin (KR)	Teripress and others
Terodiline (KR)	Micturn and others
Terbenaquine (PR)	Nitoman and others
Thioridazine (KR)	Mellaril and others
Tiaprofide (PR)	Tiaprof and others
Tizanidine (PR)	Zanaflex and others
Tolterodine (PR)	Detrol and others
Torsemide (CR)	Demadex and others
Toremifene (PR)	Fareston
Trazodone (CR)	Desyre! (discontinued 8/13) and others
Trimethoprim- Sulfamethoxazole (SR)	Sepra and others
Trimipramine (PR)	Sumonil and others
Tropisetron (PR)	Navoban and others
Vandetanib (KR)	Caprelsa
Vardenafil (PR)	Levitra
Vemurafenib (PR)	Zelboraf
Venlafaxine (PR)	Effexor and others
Vilanterol/fluticasone fumarate (SR)	Breo Ellipta
Voriconazole (CR)	Vfend
Vornostat (PR)	Zolinza
Ziprasidone (CR)	Geodon and others
Zotepine (PR)	Lozoplon and others

# Patienteninformation

---

## **Systematische Erfassung der Veränderung der QT-Zeit unter Hypothermie bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Die Teilnahme an einer klinischen Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur:

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im klaren sind.

### **1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?**

Der Zweck dieser klinischen Studie ist es, bestimmte Veränderungen im EKG, welche durch eine milde Unterkühlung des Körpers hervorgerufen werden, zu untersuchen. Im Rahmen einer Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kommt es immer zu einem gewissen Absinken der Körpertemperatur. Deshalb eignen sich diese Operationen besonders gut für unser Untersuchungsziel. Wir werden zu bestimmten Zeitpunkten eine EKG Registrierung durchführen, dazu verwenden wir die bei diesen Operationen üblichen Überwachungsgeräte. Das heißt, es werden bei Ihnen keine zusätzlichen Untersuchungsgeräte eingesetzt. Es besteht somit für Sie kein zusätzliches Risiko durch unsere Untersuchung.

## **2. Wie läuft die klinische Studie ab?**

Diese klinische Studie wird in der Uniklinik Marburg an 50 Patienten durchgeführt.

Am Vortag der Operation werden wir Sie mit einer schriftlichen Patienteninformation und in einem persönlichen Gespräch über die Studie informieren. Es werden bestimmte Daten und Messwerte erfasst (Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme, Laborwerte, Körpertemperatur und EKG). Am OP-Tag werden vor der Narkose EKG-Elektroden bei Ihnen angebracht und eine EKG-Registrierung durchgeführt. Danach werden Sie mit andern Überwachungsgeräten verbunden (Blutdruck, Sauerstoffsättigung im Blut über Fingerclip) und die Narkose wird eingeleitet. Über die anfangs angebrachten EKG-Elektroden werden wir in bestimmten Abständen weitere EKG-Registrierungen vornehmen, bis es zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kommt. Danach werden keine weiteren Untersuchungen mehr durchgeführt; Ihre Körpertemperatur wird durch die Herz-Lungen-Maschine wieder auf den Normalwert (um 37 °C) angehoben. Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgesprächs mit Ihnen besprochen.

## **3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?**

Sie haben keinen direkten Nutzen an der Teilnahme an dieser klinischen Studie. Durch die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse über spezielle EKG-Veränderungen bei niedriger Körpertemperatur ergeben sich möglicherweise konkrete Behandlungsrichtlinien bei lang dauernden großen Operationen.

## **4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleitscheinungen?**

Es ist von keinen studienbedingten Risiken, Beschwerden und Begleitscheinungen auszugehen, da eine EKG-Untersuchung frei von Nebenwirkungen ist. Als extrem seltene Begleitscheinung kann es zu einer lokalen Irritation der Haut durch die EKG-Elektroden kommen.

## **5. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?**

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft ablehnen oder widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen. Es ist aber auch möglich, dass Ihre Untersuchung aus medizinischen Gründen vorzeitig beendet wird.

**6. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?**

Es haben nur der Untersucher und dessen Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

**7. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Untersucher und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung.

Name der Kontaktperson: Dr. G. Dinges

Ständig erreichbar unter: Funk: 142-50616

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

# Einverständniserklärung

---

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie:

## **„Systematische Erfassung der QTc-Intervalle im EKG bei herzchirurgischen Operationen unter Hypothermie“**

teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ..... ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Ablauf der klinischen Studie aufgeklärt worden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom aufklärenden Arzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

**Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.**

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Untersucher.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Untersuchers.)



# Anamnesebogen

---

Patientenetikett

OP-Datum:

M: ☐

W: ☐

ACVB: ☐

Klappenchirurgie: ☐

PDA: ☐

## Voruntersuchung:

Datum:

Kalzium (2,2 - 2,7 mmol/l):

Kalium (3,6 - 4,8 mmol/l):

Medikamente:

kongenitales LOTS:

QTc-Zeit vor-EKG (m < 430ms; w < 450ms):

Temp. oral:

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

---

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg: Adamkiewicz, Basler, Baum, Busch, Daut, Eilers, Feuser, Franz, Gerdes, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Hilt, Jungclas, Klose, Koolmann, Krieg, Lang, Leonhardt, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Mutters, Opitz, Renz, Richter, Riße, Röper, Schäfer, Schmidt, Schofer, Tibesku, Torossian, Vogelmeier, Wagner, Westermann, Wulf

## **Danksagung**

---

Meiner geliebten Ehefrau Stefanie danke ich für ihre Unterstützung und Geduld, während ich diese Arbeit angefertigt habe.

Meinem Hund Fridolin danke ich dafür, dass er mich regelmäßig vom Schreibtisch weggeholt hat und so für den nötigen Ausgleich gesorgt hat.

Ort, Datum, Unterschrift